

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

98
No.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Charles LE LOUPP

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 novembre 1901, à Plounérin (Côtes-du-Nord)

Les

Accidents dus aux Barbituriques

*Notions pharmacologiques, cliniques,
pathogéniques et thérapeutiques*

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

Les Accidents dus aux Barbituriques



Digitized by the Internet Archive
in 2026.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Charles LE LOUPP

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 novembre 1901, à Plounérin (Côtes-du-Nord)

Les

Accidents dus aux Barbituriques

*Notions pharmacologiques, cliniques,
pathogéniques et thérapeutiques*

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEFER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BESANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtr.
BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
BERNARD Et... Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
DE GAUDART
D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ Henri.. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.
LANTUÉJOL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expériment.
LEVEUF Pathologie chirurgicale
M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI... Neurologie et Psychiâtr.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-
DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUÉNU Pathologie chirurgicale
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
SÉZARY Dermatologie et syphi-
lographie.
TROISIER Pathologie expériment.
TURPIN Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT
(Pasteur) .. Pathologie médicale.
VELTER Ophthalmologie.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.
ABRAMI	{ Clinique médicale.	GUÉNIOT
CHIRAY		LE LORIER ...
DUVOIR		LÉVY-SOLAL ..
BASSET		METZGER
HEITZ-BOYER ..	{ Clinique chirurgicale.	
MOCQUOT		
SCHWARTZ ...		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agr.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

En témoignage de profonde affection.

A MES ONCLES

les DOCTEURS ARTHUR et JOSEPH AUREGAN

A MON COUSIN

le DOCTEUR PAUL CORLAY

A TOUTE MA FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous fit le grand honneur de présider
cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le PROFESSEUR WIDAL *(in memoriam)*.

Monsieur le PROFESSEUR PIERRE DUVAL.

Monsieur le PROFESSEUR MATHIEU.

Monsieur le DOCTEUR GARNIER.

Monsieur le DOCTEUR WIART,

Monsieur le DOCTEUR PICOT,

Monsieur le DOCTEUR DUFOUR.

SOMMAIRE

- I. — INTRODUCTION.
- II. — ÉLÉMENTS DE PHARMACODYNAMIE DES BARBITURIQUES.
Définition. Dénomination. Recherches toxicologiques.
Action. Doses. Indications. Contre-indications.
- III. — L'INTOXICATION AIGUE.
Expérimentation.
Etude clinique chez l'homme.
- IV. — INTOXICATION SUBAIGUE.
Signes neurologiques. Signes psychiques.
- V. — INTOXICATION CHRONIQUE.
Toxicomanie barbiturique.
- VI. — BARBITURISME CUTANÉ.
- VII. — RAPPORTS DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE ET DE L'ALCOOLISME.
- VIII. — PATHOGÉNIE.
 - A. Les accidents des grosses doses ;
 - B. Les accidents « a minima ».
 - a) Hypothèse anaphylactique ;
 - b) Hypothèse photo-sensibilisatrice ;
 - c) Hypothèse vago-sympathique ;
 - d) Hypothèse biotropique ;
 - e) Hypothèse de l'intolérance.
- IX. — TRAITEMENT.
 - A. Les intoxications aiguës (Lavage d'estomac. La position du malade. Les toni-cardiaques. *La strychnine*. Les médications adjuvantes).
 - B. Traitement des intoxications subaiguës.
 - C. Traitement des formes chroniques.
 - D. Traitement des érythèmes.
 - E. Considérations médico-légales (Prophylaxie).
- X. — OBSERVATIONS.
- XI. — CONCLUSIONS.
- XII. — BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Dès le début de leur emploi en thérapeutique, les dérivés barbituriques ont connu une fortune véritable : celle-ci était liée à leur grande activité, aux commodités de prescription qu'ils présentent et à l'absence de toute législation restrictive les concernant.

D'autre part, leur prix de vente relativement bas, leur inocuité apparente, l'absence de réaction immédiate appréciable, amenèrent le public à utiliser de plus en plus ces médicaments ; aussi le contrôle de leur usage a-t-il échappé peu à peu au médecin et l'on vit se multiplier les accidents. Ce n'est que progressivement que les tableaux cliniques correspondant aux accidents des barbituriques furent individualisés.

L'intérêt de l'étude de ces questions s'est trouvé accru par les travaux de MILIAN et de TZANCK qui permirent une meilleure classification pathogénique de certains de ces accidents. Enfin, la thérapeutique par la strychnine, récemment préconisée, justifiait à elle seule, une étude particulière.

L'ensemble de ces faits, d'une part, et, d'autre part, des observations personnelles que nous possédions nous ont incité à essayer de décrire les différents accidents des barbituriques.

ÉLÉMENTS DE PHARMACODYNAMIE DES BARBITURIQUES

Les barbituriques sont avant tout des hypnotiques. Zunz, dans son important ouvrage de pharmacodynamie, divise les hypnotiques en neuf groupes et il classe, d'après leur constitution chimique, les barbituriques entre les uréides à chaîne ouverte et les uréides à chaîne fermée de la série des hydantoïnes.

Quel nom convient-il de donner à ces substances ? Ce sont évidemment des barbituriques, et c'est ce nom qui prévaut ; mais, très souvent, on emploie, dans les travaux médicaux, les noms de Véronal, de Luminal, de Gardénal. On fait remarquer que ces dénominations sont couvertes par des brevets commerciaux et il remarque qu'en littérature internationale les noms de Barbital et de Phénobarbital tendent à être employés de plus en plus ; ils ont été adoptés par les pharmacopées récentes : ce sont surtout les publications anglo-saxonnes qui ont employé la dénomination de Barbital (pour le Véronal) et de Phénobarbital (pour le Gardénal). En France, l'expression générique de Barbiturique est généralement admise :

elle a l'avantage d'être très compréhensive et de ne mettre personne en cause.

Historiquement, c'est FISCHER et VON MERING qui ont obtenu, en 1903, la malonylurée ou acide barbiturique ; c'est à partir de cette substance qu'ont été préparés tous les dérivés barbituriques par fixation des radicaux divers : CH^3 , C^2H^5 , C^3H^5 , C^6H^5 , Cl, Br, etc., etc.

CARNOT et TIFFENEAU ont montré que le pouvoir hypnotique des dérivés disubstitués asymétriques est plus élevé que celui des disubstitués symétriques.

Le plus anciennement employé est le Véronal : c'est l'acide diéthylbarbiturique.

Le Dial est l'acide diallylbarbiturique.

Le Gardénal ou Luminal est l'acide phényléthylbarbiturique.

Le Rutonal est l'acide méthylphénylbarbiturique.

Le Numal est l'acide allylisopropylbarbiturique. Combiné au pyramidon, il est employé sous le nom d'Allonal.

Le Somnifène est un mélange à parties égales d'acide diéthylbarbiturique et d'acide isopropylallylbarbiturique solubilisé par la diéthylamine.

D'après E.-P. PICK, il y a lieu de diviser les narcotiques en deux catégories : ceux qui agissent en premier sur le cerveau, dont le type est l'hydrate de chloral ou le chloralose, et ceux dont les effets se portent d'abord sur le pédoncule cérébral. C'est à ce dernier groupe qu'appartiennent les dérivés barbituriques.

SHERRINGTON admet l'existence d'un centre hypothalamique de réflexes pseudo-affectifs ou pseudo-douloureux dont l'atteinte peut se traduire par divers phénomènes d'excitation. A l'état normal, la mise en jeu de ce centre est empêchée par une inhibition d'origine corticale. Les hypnotiques qui, comme le Véronal, paralysent les voies corticales se rendant au centre hypothalamique sans agir sur lui, ont pour conséquence sa mise en activité et l'apparition de ces phénomènes d'agitation en rapport avec ces réflexes pseudo-douloureux : ainsi s'explique la phase d'excitation initiale souvent observée dans les intoxications barbituriques.

Recherches toxicologiques. — Les Barbituriques ont été recherché dans les viscères en général. D'après la méthode STAS-OTTO-OGIER, FABRE a préconisé une digestion de la pulpe d'organe par la pancréatine.

VAN ITALIE et A.-D. STENHAUER recommandent de substituer l'éther acétique à l'éther ordinaire dans les techniques classiques d'épuisement.

Recherches dans les urines. — De toutes les recherches, l'extraction des barbituriques de l'urine est la plus efficace, la plus probante et la plus rapide. Depuis l'emploi des premiers dérivés de la malonylurée et particulièrement du Véronal, elle a fait le sujet d'un grand nombre de travaux.

Les barbituriques sont éliminés en nature par l'urine. Le plus stable est le Véronal, les autres : Gardénal, Dial, Numal sont en partie détruits, mais on en trouve toujours une forte proportion intacte.

Une des premières choses à faire dans une expertise

toxicologique, est donc de retirer soigneusement le contenu de la vessie pour le soumettre à l'analyse. Si l'intoxiqué est dans le coma, on doit le sonder immédiatement. On trouve encore l'hypnotique dans l'urine, alors qu'il n'y en a plus dans le sang et sa recherche est autrement plus facile et plus rapide.

KOHN ABREST concentre l'urine et la traite par l'alcool tartrique comme pour les viscères. R. FABRE défèque au sous-acétate de plomb et épuise par l'éther en milieu acide. V. ITALLIE et STENHAUER défèquent à l'acétate neutre de plomb et épuisent par l'éther acétique en milieu acétique.

De toutes façons, l'extraction est simple et facile. Seule la purification est délicate. Il s'agit, en effet d'obtenir un produit cristallisé suffisamment pur pour être caractérisé (Point de fusion, action des différents réactifs).

La défécation au plomb a le grand avantage sur les autres méthodes de donner d'emblée un liquide limpide. Certains auteurs ont prétendu que le précipité plombique pouvait entraîner des acides barbituriques.

Frédéric LAGARCE a appliqué cette méthode à des urines auxquelles il avait ajouté des quantités connues de Véronal, Gardénal et Dial, à des concentrations variables. Après quarante-huit heures de contact, il a retrouvé de 93 à 94 % du produit, ce qui est très acceptable en toxicologie.

Enfin, pour identifier le Dial, LAGARCE recommande d'employer du réactif sulfo-vanillique récemment pré-

paré qui donne, avec des doses faibles de cette substance, une belle coloration rouge cerise : parmi les barbituriques usuels, il est le seul à donner cette réaction.

Action des barbituriques. — Ils se fixent surtout sur les centres nerveux et ne sont guère retenus par le foie et par les reins. Dans le sang, ils se localiseraient surtout sur les hématies.

Le sommeil provoqué par les somnifères de la série barbiturique s'accompagne quelquefois de phénomènes d'hyperexcitabilité pouvant aller jusqu'à l'apparition d'un mouvement convulsif, chez le chien et le lapin.

A doses élevées, les dérivés barbituriques provoquent l'arrêt respiratoire, même après section cervicale des pneumogastriques. Ces composés agissent donc par voie centrale sur la respiration, mais ils exercent, en outre, une action sur la partie périphérique du système inhibiteur du cœur qu'ils excitent d'abord et paralysent ensuite : la mort survient par arrêt de la respiration à un moment où le système cardio-vasculaire est peu touché. C'est ainsi que chez le lapin mis en respiration artificielle, on n'obtient l'arrêt définitif du cœur que par des doses trois, cinq, sept fois plus élevées que celles nécessitées pour suspendre la respiration (Alday REDONNET).

En solution diluée, ajoutée au liquide de perfusion passant par le cœur du chat ou du lapin isolé, ils dilatent les vaisseaux coronaires.

Par voie intraveineuse, ces substances abaissent la

pression artérielle, accroissent le volume d'un membre isolé, diminuent le volume de la rate, des reins, d'une anse intestinale, dilatent les vaisseaux du cerveau.

Les doses thérapeutiques classiques. — La dose usuelle du Véronal est de 3 à 500 milligrammes. La dose maxima par voie buccale est de 0 gr. 500 en une fois, de 1 gr. par 24 heures.

La dose usuelle du Luminal est de 0,050 à 0,200 ; la dose maxima de 0,400 en une fois et de 0,800 par 24 heures.

Les doses habituelles du Rutonal sont le double des doses du Luminal.

La dose usuelle du Dial est de 0,100 à 0,200. Il convient de ne pas employer plus de 0,400 par jour ; il faut interdire l'emploi continu de la drogue.

Le Somnifène provoque le sommeil à la dose de 20 à 60 gouttes. Par voie intraveineuse, il provoque le sommeil d'une manière instantanée, le plus souvent sans qu'il soit nécessaire d'atteindre la dose limite de 4 cm³. D'ailleurs, il suffit de pousser l'injection lentement et d'arrêter dès que le sommeil apparaît. Rappelons que chaque cm³ de somnifène renferme 0,200 des substances actives.

Les indications. — Le Dial a été préconisé dans les insomnies dues à la douleur. Associé à un corps voisin de la phénacétine, il a été préconisé pour les névralgies, les migraines, les affections fébriles avec agitation.

Le Gardénal a comme indications essentielles : l'épi-

lepsie (le médicament a peu d'effet sur le petit mal) et, parfois, les équivalents psychiques, les états d'excitations maniaques, l'insomnie, l'agitation nocturne des déments séniles, les états convulsifs de l'enfance, l'éclampsie, etc... SÉZARY a préconisé le Gardénal dans l'angine de poitrine.

Le Somnifène est surtout préconisé comme hypnotique. Ses indications comme anesthésique général sont actuellement discutées ou abandonnées.

Le Véronal a servi de type aux nombreux hypnotiques mis dans le commerce après lui. Il a été recommandé, en outre, chez certains maniaques, contre le tremblement de la sclérose en plaques, contre les terreurs nocturnes des enfants.

Les contre-indications. — Il est difficile d'indiquer les contre-indications d'ensemble. En principe, toute tare viscérale doit recommander la prudence dans l'emploi des barbituriques, mais aucune lésion organique ne peut en interdire l'emploi d'une manière absolue. Cependant, chez les rénaux, l'élimination peut être entravée ; il est évident, qu'il faut réduire les doses bien que ZUNZ note l'action diurétique du somnifène et des barbituriques en général.

Les affections cardiaques ne sont des contre-indications qu'à leur phase terminale, encore ces contre-indication sont-elles relatives.

Il semble qu'il faut être très prudent chez les hépatiques et, enfin, il faut noter la fréquence des complications pulmonaires au cours des intoxications par les barbituriques.

Un point particulier mérite d'être signalé, c'est celui qui se rapporte au terrain spécial des toxicomanes connus : en prescrivant un barbiturique à un morphinomane l'expérience montre que, bien souvent, on a ajouté une toxicomanie à une autre toxicomanie sans bénéfice pour le malade.

Dose toxique. — Il est classique et constant qu'il est extrêmement difficile de préciser les doses toxiques des barbituriques, même chez l'adulte sain. La dose maxima habituelle varie considérablement d'un sujet à l'autre ; ces variations sont encore plus marquées lorsqu'il s'agit de sujets présentant une déficience organique fonctionnelle quelconque. Nous nous contenterons de citer quelques exemples se rapportant au Véronal :

BÉRENT a prescrit jusqu'à 3 gr. 50 en une fois, jusqu'à 8 gr. par jour sans accident. Des cas de mort ont été observés pour des doses de 1 gr. 50 à 2 gr. Ces différences sont plus apparentes que réelles et si l'on procédait par injections sur des individus se trouvant dans les mêmes conditions, on trouverait des doses très constantes, mais en pratique, dans les cas connus, les doses ne sont données que par approximation : il y a eu des vomissements, une partie de la drogue n'a pas été absorbée, certains sujets sont à jeun, d'autres en état d'ivresse alcoolique ; enfin, le poids des sujets est très rarement connu et il est évident que la dose du toxique, lorsqu'elle n'est pas rapportée au poids du sujet, n'a aucune signification. Empiriquement, on peut retenir que chez le sujet

sain et à jeun, pour un individu de poids moyen, les doses minima toxiques sont vraisemblablement voisines du triple des doses maxima indiquées par 24 heures, ce chiffre étant d'ailleurs susceptible de varier sensiblement d'une substance à l'autre et ne devant guère être retenue que comme point de départ d'expérimentation.

III

L'INTOXICATION AIGUË

Celle-ci a pu être étudiée expérimentalement autrefois par ROEMER. Ses résultats se trouvent consignés dans la thèse de RENOUF.

ACTION SUR LE LAPIN : Il injecte le produit sous la peau du ventre. A la dose de 0 gr. 05 par kilog. on ne note aucune action. A partir de 0,40 par kilog. il n'y a jamais de survie.

A dose mortelle, le premier symptôme apparaît après dix minutes environ. C'est d'abord une parésie plus ou moins prononcée de l'arrière-train. Les réflexes cornéens et nasal ne sont pas touchés. Plus tard, l'animal se met sur le côté, et des excitations douloureuses ne parviennent pas à le remettre sur pied. Surviennent des cris, un tremblement de tout le corps. La sensibilité à la douleur diminue considérablement sans toutefois totalement disparaître, ainsi que les réflexes (sauf à la période agonique). On note une fibrillation du visage et du corps, puis des crampes cloniques, produites par l'augmentation de la réflexivité, et une petite toux spasmodique. Plus tard, survient une légère raideur des mâchoires, du claquement des dents,

puis un trismus complet, du nystagmus, le rejet de la nuque en arrière et de l'opisthotonos.

Après un temps variable (1 heure), apparaissent les signes agoniques et d'abord le râle trachéal, puis une toux avec une sécrétion muqueuse intense. La respiration se ralentit d'abord, devient irrégulière, revêtant le type CHEYNES-STOKES, puis cesse par paralysie respiratoire. Le pouls devient faible et irrégulier.

Le symptôme le plus frappant est la baisse constante de la température atteignant parfois 10°. La mort survient en une ou deux heures.

Post mortem, on constate les lésions suivantes :

Cœur gauche contracté.

Cœur droit dilaté : mou.

Les grosses veines sont remplies de sang.

Le foie, les reins, les intestins sont hyperhémisés.

Les bronches sont encombrées de mucus ; la muqueuse est congestionnée. Les poumons présentent des foyers de bronchopneumonie.

L'expérimentation SUR LE CHAT, d'après ROEMER, montre les mêmes symptômes et les mêmes lésions. La dose mortelle minima est de 0 gr. 30 par kilog.

ACTION SUR LE CHIEN : RENOUF cite également l'expérimentation de RASCHKOW, qui, dès 1903, expérimenta sur deux chiens. Au premier (4.800 gr.), il donna 6 gr. de véronal à midi : à midi et demi le chien tombait sur le côté et dormait. A 6 heures, il était profondément endormi et mourut dans la nuit.

Au second (3.500 gr.), il donna 3 gr. de véronal. Après un quart d'heure, il titubait, présentait une pa-

résie des pattes postérieures, puis tombait. Après une demi-heure, il dormait profondément. Il mourut après sept heures. La dose mortelle est évaluée par RASCHKOW à 1 gr. par kilog.

Enfin, RENOUF a expérimenté lui-même avec le Professeur POUCHET.

Il a intoxiqué un chien de 11 kilogs sans lui donner la dose fatalement mortelle, qu'il estimait égale à 11 gr.

Nous donnons ci-dessous le résumé de cette observation :

2 h. 35 : ingestion par une sonde œsophagienne de 5 gr. de véronal et de 10 gr. de bicarbonate de soude (pour le solubiliser) dans 200 cc. d'eau froide. Température rectale : 38°7.

2 h. 55 : le chien, qui n'a pas cessé de marcher, titube, présente une parésie du train postérieur. Etat d'ivresse.

3 h. 05 : il tombe, puis se relève : continue à marcher.

Jusqu'à 3 h. 15, il tombe plusieurs fois, mais se relève de moins en moins bien, et se choque dans sa marche incessante contre les obstacles.

A 3 h. 25, un vomissement abondant comprenant 200 cc. environ, avec prédominance d'aliments (il résulte de là que très probablement la dose de toxique absorbée est notablement diminuée).

A 3 h. 35, le chien tombe plus souvent, quatre à cinq fois par minute. A 3 h. 40, il urine.

A 3 h. 50, le chien qui depuis plus d'une heure

n'avait cessé de marcher, tombe et se met sur le côté. La température est de $39^{\circ}5$ (ce qui s'explique par les mouvements continuels de l'animal), 20 respirations par minute.

Le reflexe cornéen existe, ainsi que la sensibilité à la douleur.

4 h. 30 : Le chien dort d'un sommeil profond : on le réveille cependant pour quelques instants par une excitation violente, douloureuse et sonore. Tremblement du train postérieur. Les pattes antérieures décrivent un mouvement de natation. Les respirations sont rares (13) et profondes. Température : 38° .

A 4 h. 45, même état. Le pincement de la pulpe de la patte antérieure y déclanche des mouvements spasmodiques violents, par hyperréflexivité médullaire.

A 5 h. 1/2, température : $37^{\circ}3$. Le chien est mis au chenil pour y passer la nuit, enveloppé d'une couverture. Il se réveille et vomit.

Le lendemain matin à 9 heures, le chien était éveillé, encore somnolent, présentant encore dans la marche, une parésie du train postérieur, surtout accentuée à droite, et de doux qu'il était la veille se montrait agressif.

A 3 heures du soir, à part une très légère faiblesse du train postérieur, le chien était redevenu normal.

ÉTUDE CLINIQUE CHEZ L'HOMME : La description que donne André TARDIEU dans sa thèse (Paris, 1924), est beaucoup plus importante.

Il a étudié les intoxications par les barbituriques chez l'homme.

Il prend comme type de description, le coma par le véronal, signalant d'ailleurs l'analogie des symptômes dans les intoxications dues aux autres barbituriques. Cette description est complétée par les communications récentes faites à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et par les discussions qui les ont suivies.

Mode de début

Les premiers symptômes de l'intoxication aiguë apparaissent dans les trente minutes qui suivent l'ingestion du toxique, et, d'autant plus facilement, que la substance toxique a été ingérée avec un liquide favorisant mieux sa dissolution.

Le malade se plaint de quelques nausées, de vertiges, titube plus ou moins, il paraît en état d'ivresse. Cette période est habituellement très courte. Elle peut être marquée d'un peu d'excitation, le malade paraissant présenter un état confusionnel. Puis apparaît une torpeur progressivement croissante. Enfin, le sommeil s'établit ; il sera de plus en plus profond, devenant un véritable coma qui aboutit à la mort quand une dose suffisante de toxique a été ingérée et qu'on n'a pu entreprendre le traitement opportun ou qu'on n'a pu l'entreprendre que trop tard.

Coma confirmé

Motilité : Le malade est couché absolument inerte. La résolution musculaire est complète.

Réflexes : Tous les réflexes sont abolis, y compris le réflexe cornéen.

Sensibilité : La sensibilité est abolie à tous les modes et ce symptôme est d'autant plus net que l'intoxication est plus profonde.

Pupille : La pupille est tantôt dilatée, tantôt contractée, et la réaction pupillaire à la lumière est, ou paresseuse, ou supprimée.

Appareil cardio-vasculaire : Le pouls est régulier, un peu affaibli et la tension artérielle un peu abaissée.

Appareil pulmonaire : La respiration a tendance à se ralentir sans jamais prendre le type de CHEYNES-STOCKES.

Dans les heures qui suivent on voit apparaître d'une manière assez constante trois symptômes :

1° *L'élévation de la température qui atteint 41° à 41°5.*

2° *L'apparition de signes de congestion pulmonaire qui se traduisent par la matité des bases, avec râles sous-crépitaux, et parfois souffles.*

3° *La rétention d'urine.*

Dans certaines observations on a signalé l'apparition de contractures tétaniques ou cloniques, de salivation, de sueurs profuses.

Terminaison

A. *Quand le malade est traité.* — L'introduction dans la thérapeutique de la strychnine à doses massives et répétées a modifié le pronostic de ces comas. A hautes doses, la strychnine paraît neutraliser l'action des barbituriques, mais comme on ne peut que rarement avoir de certitudes sur la dose exacte du dérivé barbiturique absorbé, et, qu'au surplus, la neutralisation ne se fait pas poids pour poids, mais selon une équivalence biologique encore insuffisamment connue, on est conduit à injecter progressivement les doses de strychnine utiles en surveillant attentivement les réactions du malade.

Dans ces conditions, on peut suivre l'évolution comme cela a été fait dans les observations récentes pendant plusieurs jours. On a alors l'occasion d'observer des accidents nouveaux : d'une part, *les complications pulmonaires* qui semblent fréquentes, et d'autre part, *les défaillances cardiaques*, qui, le danger immédiat d'intoxication étant écarté, menacent encore le malade.

Enfin, il faut citer *les troubles fonctionnels urinaires*, outre la rétention d'urine qui est un symptôme banal au cours du coma, ces malades présentent très souvent une oligurie, qui, dans certaines observations, réduit la diurèse à 300 cm³ par jour.

Dans les cas récemment publiés et traités par la strychnine à haute dose, le nombre des guérisons est

important. Il ne semble jamais y avoir de séquelles.

B. *Quand le malade n'est pas traité ou qu'il est traité trop tard.* — Le coma devient de plus en plus profond ; c'est selon l'expression de TARDIEU « le carus barbiturique ».

La respiration se ralentit, devient stertoreuse, et enfin s'arrête. Le pouls en général a été altéré moins vite que la respiration ; ce n'est que dans les dernières heures qu'il s'accélère, puis devient irrégulier et finalement s'effondre. Dans certaines observations, on a constaté, comme dans le tétanos, l'élévation de la température après la mort.

On voit que la symptomatologie du coma barbiturique pur se limite aux signes du coma proprement dit. Dans la majorité des observations, on ne trouve associé aucun symptôme. FLANDIN rattache même les signes pulmonaires observés à une Pathogénie proprement nerveuse.

IV

L'INTOXICATION SUBAIGUË

A. *Conditions d'apparition.* — Trois ordres de faits différents président à l'apparition des formes subaiguës du barbiturisme.

Dans un premier groupe de faits, il s'agit d'individus intoxiqués accidentellement. Le plus souvent ce sont des insomniaques ou des douloureux chez qui le médicament prescrit a été ingéré par le malade accidentellement à doses trop fortes.

Dans un deuxième groupe de faits, il s'agit de toxicomanes avérés, morphinomanes ou cocaïnomanes en particulier, qui ajoutent à leur toxicomanie habituelle une nouvelle intoxication.

Dans quelques cas enfin, il s'agit de sujets sains qui « goûtent » accidentellement au médicament barbiturique et qui restent toxicomanes, ne pouvant plus se passer dès lors de leur médicament.

B. *Au point de vue clinique,* on observe au cours des formes subaiguës du barbiturisme deux ordres de symptômes :

- a) Des symptômes neurologiques,
- b) Des symptômes psychiâtriques.

a) *Les symptômes neurologiques.* — Ce peuvent être des signes d'ivresse barbiturique. La conscience est atténuée, la *démarche* est ébrieuse, et cet état peut se prolonger pendant plusieurs jours.

Le malade ne peut se tenir debout. Mais il ne titube guère comme un ivrogne ; la faiblesse des jambes prédomine ; il s'affaisse plutôt et marche volontiers à quatre pattes. Comme il est inconscient de son propre déséquilibre, il lui arrive, surtout la nuit au moment d'un réveil, de tomber en se blessant plus ou moins grièvement : contusions du visage contre un meuble saignement de nez, dent cassée, fractures diverses (LOGRE).

Dans d'autres cas, il existe des troubles de la parole qui ont été bien individualisés par LOGRE et qu'il a fait bien décrire par TARDIEU dans sa thèse :

Il s'agit d'une *dysarthrie* avec crispation très spéciale de la commissure des lèvres, d'un trouble de la parole nettement différent de l'articulation pâteuse de l'alcoolique, mais rappelant d'assez près la dysarthrie trémulante et trépidante du paralytique général. Un médecin très familiarisé avec cette dysarthrie, peut faire par elle seule, le diagnostic d'intoxication barbiturique. A la dysarthrie, se joint un certain degré de dysphasie, le sujet ne trouve plus ses mots par intervalle, les confond les uns avec les autres, etc... L'écriture est d'ailleurs aussi troublée que la parole, le malade se montre incapable de signer un chèque par exemple.

Des paralysies ont été observées.

On ne peut guère retenir que les paralysies oculaires. Les troubles moteurs de l'œil paraissent intéressants. Le nystagmus a été vu expérimentalement et retrouvé chez l'homme. La diplopie est signalée dans certaines observations.

TARDIEU a observé une ophtalmoplégie externe, nucléaire, subaiguë et fugace.

Certains auteurs ont retrouvé des signes oculaires comparables à ceux de l'encéphalite léthargique. D'autres, ont observé des signes d'excitation motrice plus ou moins intriqués avec des phénomènes paréto-ataxiques.

L'ensemble de ces symptômes permet de décrire une forme de pseudo P. G., une forme pseudo-cérébelleuse, une forme pseudo-encéphalitique de l'intoxication barbiturique (HEUYER et LE GUILLANT).

b) *Les symptômes psychiâtriques.* — Ils ont été bien étudiés par LOGRE, par HEUYER et le GUILLANT.

Il faut placer au premier plan les troubles du caractère. On note particulièrement l'irritabilité. Le malade s'emporte aisément, discute et récrimine. Il devient frondeur, querelleur. insupportable, un véritable fléau de famille (LOGRE).

En même temps que ces symptômes d'excitation apparaissent des symptômes de confusion mentale.

... Le malade, déorienté, ne sait plus où il est, oublie l'heure, ne se rappelle pas ce qu'on vient de lui dire ou ce qu'il vient de dire. Le visage est atone, avec des traits affaissés, les paupières tombantes et un peu plissées, comme chez un homme qui fait effort pour se

réveiller, mais sans y réussir. Cette obtusion comporte, assez souvent, une expression de vague béatitude. Mais à la confusion, qui n'est que torpeur et embrouillement des perceptions peuvent s'ajouter des phénomènes d'agitation, avec hallucinations, un délire de rêve où le sujet, les yeux ouverts, voit des scènes fantastiques, assez souvent inquiétantes et terrifiantes. Dans son égarement et son anxiété, il peut, en voulant fuir par exemple, prendre une fenêtre pour une porte et se tuer par mégarde. D'autres fois, on note une excitation furieuse et désordonnée, avec hurlements, bris d'objets, voies de fait contre l'entourage (LOGRE).

INTOXICATION CHRONIQUE TOXICOMANIE BARBITURIQUE

Dans les intoxications chroniques, la toxicité est produite par la répétition de l'ingestion des doses médicamenteuses.

On peut trouver chez de tels malades, tout le syndrome caractéristique de la toxicomanie avec ses caractères *d'accoutumance, d'état de besoin, et de volupté*. Il faut noter d'ailleurs que la toxicomanie barbiturique est infiniment plus rare que la toxicomanie des dérivés opiacés ou cocaïnique. En effet, dans l'état actuel de la législation, la prescription des médicaments barbituriques est d'une fréquence extrême, et cependant on n'observe que très rarement la toxicomanie barbiturique.

Au point de vue pratique, l'évolution des accidents subaigus et chroniques du barbiturisme se fait souvent vers la guérison. Lorsqu'il s'agit d'une intoxication accidentelle et diagnostiquée, on reconnaît la cause, on arrête le traitement, et le malade guérit en quelques jours le plus souvent.

Au contraire, dans un cas de toxicomanie, le pronostic est beaucoup moins bon. Il faut procéder à

un sevrage méthodique du malade, opération toujours délicate, l'état de besoin faisant très souvent que le malade est plus l'adversaire que l'auxiliaire de son médecin.

Les cures de désintoxication de barbiturisme sont toutefois relativement plus faciles que celles que l'on pratique pour désaccoutumer un malade de la cocaïne ou de la morphine.

VI

BARBITURISME CUTANÉ

En 1932, TZANCK, dans son livre *Immunité, Intolérance, Biophylaxie*, puis dans la thèse de son élève SMI, a décrit les éruptions d'intolérance et a insisté sur leurs caractères très particuliers : elles sont dues aux causes les plus diverses. Elles sont souvent un accident thérapeutique. Dans ce cas, la dose ne joue aucun rôle ; elles peuvent apparaître pour les doses les plus petites. Leur aspect est essentiellement polymorphe : tantôt morbilliformes, tantôt scarlatini-formes, tantôt bulleuses, tantôt papuleuses, tantôt ortiées, mais *toujours prurigineuses* ; enfin, elles peuvent récidiver.

Elles sont apyrétiques le plus souvent. Elles s'accompagnent souvent d'éosinophilie. Chez un malade donné, une éruption peut commencer sous forme de rougeole et prendre secondairement un aspect eczémateux, puis se terminer après avoir revêtu l'apparence d'une érythrodermie. Quoi qu'il en soit, leur évolution est toujours bénigne, la guérison constante, sans séquelle, précédée seulement d'une desquamation souvent très précoce.

Enfin, elles peuvent s'accompagner des autres syn-

dromes que TZANCK a rapportés à l'intolérance : crises articulaires fugaces, purpura, hémoglobinurie, albuminurie transitoire, asthme, etc...

Au point de vue anatomique, SIDI signale que les lésions sont essentiellement épidermiques. Cet argument peut être invoqué pour expliquer le prurit et la bénignité de ces éruptions. MAILLARD a publié en 1933, en collaboration avec Françoise LÉVY et Albert FIEHRER, un travail d'ensemble sur les éruptions dues aux dérivés barbituriques, travail remarquablement documenté, fait avec un grand soin et dans lequel les symptômes décrits s'adaptent exactement au schéma fourni par TZANCK et son élève SIDI. Il est remarquable que MAILLARD ne précise nulle part pourquoi, malgré cette vérification par les faits, il ne croit pas devoir signaler, même pour la réfuter, la conception pathogénique de TZANCK.

— *Etiologie.* — Ces éruptions s'observent aussi bien pour des très fortes doses que pour les doses très faibles, mais elles ne peuvent pas être reproduites à volonté.

— *Incubation.* — Elle est essentiellement variable, peut-être plus fréquente du huitième au dixième jour : mais il existe de nombreuses exceptions.

— *Description de l'éruption.* — Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire la description clinique donnée par MAILLARD dans le *Monde Médical* du 1^{er} février 1933.

L'exanthème. — Lorsque l'exanthème apparaît, il ne débute pas généralement par la face. C'est au de-

vant du thorax, au niveau des poignets ou des avant-bras qu'il faut le rechercher à son début (MAILLARD, DEREUX, TARDIEU). Il ne débute pas aux plis de flexion (VANIER). En deux à trois jours, il se généralise, atteignant la face et le reste du corps. L'éruption est alors caractéristique.

On peut distinguer deux formes habituelles : a) *érythème rubéoliforme* ; b) *érythème scarlatiniforme*.

a) *Dans le type rubéoliforme*. — Les éléments éruptifs sont séparés et reposent sur une peau saine. Ce sont essentiellement des macules ou de petites papules arrondies, congestives, donnant au toucher une sensation de velouté. Souvent certains éléments érythémateux confluent en placards irréguliers plus ou moins polycycliques. Mais, si l'aspect général de l'éruption est celui de la rougeole, toujours il existe des éléments polymorphes associés. C'est surtout au niveau des membres inférieurs que l'on recherchera ces éléments atypiques : ils peuvent être légèrement ou franchement hémorragiques, papuleux, vésiculeux et rappellent parfois en certains points le strophulus.

Cet exanthème rubéoliforme s'accompagne souvent d'adénopathies (CAUSSADE, TARDIEU et LEJARS). Nous insisterons plus loin sur certains signes associés.

Dans l'évolution du type morbilliforme on ne constate ordinairement aucune desquamation. Si elle existe elle est discrète, furfuracée et peut passer inaperçue. MAILLARD a signalé une marbrure cutanée persistante en certains points de l'éruption (Obs. n° 9).

b) *Dans le type scarlatiniforme*. — C'est un éry-

thème diffus avec un fond rouge sans intervalles de peau saine. Parfois (Obs. n° 10) se détache un pointillé d'un rouge plus sombre formé d'une infinité de papules minuscules donnant au doigt une sensation de granité, parfois ce sont de petites vésicules qui forment saillies. La pression du doigt efface la rougeur. Aux plis de flexion nous avons souvent noté la tendance ecchymotique. A la face l'éruption fait souvent défaut.

CHAVANNY et VANIER insistent sur l'infiltration dermique.

Ce qui caractérise encore ce type éruptif c'est sa *desquamation* bien spéciale. Elle commence en général par la paume des mains et la plante des pieds ; ce sont de larges squames et l'on peut retrouver au cours de ces éruptions médicamenteuses les véritables « doigts de gant » que l'on voit dans la scarlatine. Dans une observation, MAILLARD a noté, au niveau du thorax, une desquamation en lamelles collodionnées qui se rompent en leur centre formant ainsi de petites collerettes. En certains points, les squames sont fines et furfuracées. Dans tous les cas, *desquamation abondante*.

On peut observer la chute des ongles, une alopecie partielle (CORNIL et LEGRIS), une certaine pigmentation cutanée (VANIER). MAILLARD insiste sur trois signes associés assez fréquemment à l'un ou l'autre de ces deux types éruptifs : 1° *le prurit* ; 2° *les œdèmes* ; 3° *la cyanose*.

1° *Le prurit*. — Le prurit a été fréquemment signalé

par divers auteurs. Il est diurne et nocturne. Il est parfois assez marqué et peut occasionner des lésions de grattage.

2° *L'œdème*. — L'œdème est : a) *dermique* (érythème scarlatiniforme *infiltré* de CHAVANY et VANIER) ; b) *hypodermique* : la face peut être bouffie, infiltrée, avec gonflement des lèvres, les paupières fortement œdématisées rétrécissent la fente palpébrale. En même temps, il n'est pas rare de constater une certaine cyanose de la face. Peut-on voir là certaines formes érysipélateuses des auteurs étrangers (ORMSBY) ? c), il peut y avoir *œdèmes des muqueuses*.

3° *La cyanose*. — Il s'agit surtout d'*acrocyanose* ; elle est plus rare, moins souvent signalée par les auteurs qui se sont occupés du barbiturisme. Elle peut passer inaperçue si elle n'est pas recherchée systématiquement. DIVRY a déjà insisté sur ces acrosyndromes accompagnant l'éruption gardénalique.

Les mains, les poignets, les parties inférieures des avant-bras, les pieds ou plus exactement la face dorsale des pieds, les chevilles sont bleuâtres et ces régions sont tuméfiées. La cyanose est permanente, déterminant quelquefois, une légère tension douloureuse des extrémités. L'aspect des extrémités atteintes est parfois assez analogue au stade d'asphyxie de la maladie de RAYNAUD. Au membre supérieur, la cyanose remonte au-dessus des poignets. Au membre inférieur elle ne dépasse pas la cheville. Néanmoins, on peut observer parfois des plaques de cyanose au niveau de la jambe et même de la cuisse. De plus, on note de l'œdème au

niveau des régions cyanosées : les mains sont épaisses, les doigts boudinés ; au dos du pied, le gonflement est bien apparent.

DIVRY rapprochant ces phénomènes de l'érythrose faciale avec bouffissure à ce niveau, pense qu'il s'agit là d'un acrosyndrome toxique aigu. Pour cet auteur, on pourrait définir le phénomène par le terme d'*acro-cyanose aiguë hypertrophiante*. Des aspects semblables ont été décrits, mais à l'état chronique, sous le nom d'acroasphyxie chronique hypertrophique par CASSIRER.

Ces faits semblent avoir un *grand intérêt pathogénique*.

L'enanthème. — L'enanthème est plus fréquent depuis qu'on le recherche systématiquement :

a) *La muqueuse bucco-pharyngée* est surtout touchée et l'on peut noter :

1° Une *gorge simplement rouge* (MAILLARD et RENARD, 1925) ; 2° un *piqueté rouge du voile du palais* (CAUSSADE, TARDIEU, LACAPÈRE, 1925) ; 3° une *saburrale*.

En tous cas, pas de köplick, pas de langue « scarlatineuse », la langue ne revêt ni l'aspect en V, ni l'aspect framboisé (VANIER).

b) *La conjonctivite* est moins fréquente. Elle a été surtout signalée par les auteurs étrangers. CAUSSADE, TARDIEU, LACAPÈRE l'ont notée dans une observation en 1925. CHAVANNY, P.-E. VANNIER et J. VANIER l'ont trouvée plusieurs fois.

Evolution générale des éruptions. — La durée des

éruptions est le plus souvent de huit à quinze jours.

Parfois elle se prolonge par poussées successives. Les récidives sont exceptionnelles.

Cependant, MAILLARD cite l'observation publiée par MILIAN et LENORMAND (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1927) et un cas personnel qu'il attribue à une augmentation trop prompte du médicament.

Enfin, il publie une observation de récurrence qu'il considère comme authentique.

Formes cliniques. — A côté de ces types généraux, nous devons signaler quelques aspects différents :

1° *Type mixte.* — Tout d'abord le type mixte : en certains points, surtout face et membres supérieurs, l'aspect est celui de la rougeole ; en d'autres régions, tronc et membres inférieurs, l'éruption est scarlatini-forme. On doit noter que ces types rubéoliforme et scarlatiniforme peuvent évoluer simultanément ou se succéder, ce qui est plus fréquent.

2° *Formes érysipélateuses.* — Cette forme, décrite surtout par les auteurs étrangers, semble rare. Il s'agit le plus souvent d'un mode spécial de début de l'éruption.

3° *Forme fruste.* — Parfois, on rencontre des formes frustes d'éruption ; l'exanthème peu marqué n'a pas préoccupé le malade ; dans les cas les plus bénins, l'éruption est discrète et reste *localisée*.

4° *Forme fébrile.* — Les formes fébriles avec signes infectieux intenses sont *rare*s.

5° *Suivant l'aspect.* — On a pu distinguer des formes cliniques assez variées, *urticarienne*, boutonneuse,

miliaire, bulleuse et ulcéreuse. DIVRY signale que l'éruption revêt parfois l'aspect de *strophulus*.

En réalité, *il est rare de voir ces formes isolées : la plupart du temps ces éléments atypiques se voient en certaines régions d'une éruption rubéoliforme ou scarlatiniforme.*

6° *Forme « retardée »*. — Une forme clinique particulièrement intéressante est la forme retardée, beaucoup plus rare. Il s'agit d'accidents éruptifs qui surviennent quelques mois ou quelques années après le début du traitement.

En résumé, devant le polymorphisme de ces manifestations, il est impossible de faire le diagnostic sur l'aspect de l'éruption et l'on pourrait discuter une rougeole, une roséole saisonnière, une rubéole, une scarlatine, un érythème polymorphe, etc.

On sera orienté vers le diagnostic par la discordance entre la forme éruptive et les signes associés : tel sera le cas d'une éruption à aspect de scarlatine survenant après incubation de neuf jours et sans signes généraux ; ou bien encore d'une éruption à aspect de rougeole survenant sans incubation, ou également après une incubation de neuf jours, mais sans catarrhe et sans quelle soit le point de départ d'un foyer épidémique alors même que le malade sera entouré de jeunes enfants n'ayant pas eu la rougeole. Enfin, ces éruptions sont prurigineuses, ce qui n'est certes pas le fait de la rougeole par exemple. Le plus souvent, le diagnostique est affirmé, d'une part lorsque le malade, raconte qu'il a pris un barbiturique et, d'autre part,

lorsqu'un interrogatoire attentif montre qu'il s'agit d'un malade particulier, sujet aux migraines, à l'eczéma, à l'urticaire, à l'asthme, etc.

VII

RAPPORTS DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE ET DE L'ALCOOLISME

Nous avons eu l'occasion d'observer dans un cas l'évolution simultanée chez un malade d'une intoxication barbiturique aiguë, et d'une intoxication alcoolique aiguë.

Dans deux autres cas, chez des alcooliques chroniques en état de délirium tremens, nous avons eu l'occasion d'observer l'action du somnifène en injection intra-veineuse.

L'évolution simultanée de l'intoxication barbiturique, et de l'intoxication alcoolique, nous a paru modifier assez nettement les symptômes de chacune de ces deux intoxications. En effet, alors que l'ingestion des toxiques avait été simultanée, on a vu d'abord évoluer une première phase dans laquelle dominaient les signes confusionnels. L'intelligence et la sensibilité passaient par des phases d'assoupissement auxquelles succédaient des bouffées délirantes. Ce n'est que secondairement que sont apparus les signes habituels de l'intoxication barbiturique aiguë, sous la forme d'un sommeil très profond qui s'est prolongé plusieurs heures.

On sait que certains auteurs ont signalé, au moins chez certains sujets, l'apparition de signes d'excitation assez nets après l'ingestion des barbiturates. Cet état est tout à fait banal dans l'alcoolisme aigu. Tout se passe comme si l'action excitante de l'alcool avait d'abord dominé le tableau clinique, l'action soporifique du barbiturate n'ayant pu se manifester que secondairement.

Au cours du *delirium tremens* nous n'avons pas à proprement parler observé d'intoxication, mais nous avons observé l'effet brusque du somnifène injecté directement dans le torrent circulatoire. Nous pouvons signaler que la médication était instituée surtout comme une thérapeutique symptomatique, et que nous avons été surpris de voir à la suite de l'injection médicamenteuse survenir la guérison de la crise de *delirium tremens* cependant que la maladie (érésypèle) qui avait déclenché la crise de *delirium tremens* évoluait rapidement vers la guérison.

Le médicament employé est le Somnifène. Il a été injecté lentement. Le sommeil survenait au cours même de l'injection. Il ne différait pas de l'état que l'on observe au début du coma barbiturique. Mais comme la dose médicamenteuse était petite, cet état cessait assez rapidement.

Fait important : nous donnions à nos malades, parce qu'ils étaient alcooliques de petites doses de strychnine (1 miligr. par jour).

De telles observations appellent un certain nombre de remarques.

D'une part, il semble y avoir dans une certaine mesure antagonisme entre l'action de l'alcool et l'action principale du barbiturate. C'est ce que montre notre première observation où l'excitation alcoolique paraît d'abord empêcher le sommeil barbiturique. Dans les deux autres observations, le barbiturate paraît comme un bon médicament d'une grave complication de l'alcoolisme chronique.

D'autre part, alors que l'on injecte classiquement de la strychnine aux malades en état de delirium tremens, la médication barbiturique s'est montrée chez eux favorable. La strychnine paraît pourtant constituer littéralement l'antidote des barbituriques.

Le mécanisme de ces différentes actions paraît difficile à saisir, mais il semble que l'on aurait avantage à instituer systématiquement au cours du delirium tremens une thérapeutique qui comprendrait à la fois des injections de strychnine et des injections de barbiturates. Ces deux substances, en effet, au cours de l'empoisonnement, neutralisent leur action toxique, mais ce n'est pas un processus chimique comparable à la neutralisation de l'acide chlorhydrique par la soude, mais par une action biologique vraisemblablement plus complexe, et l'on peut supposer que chacune des deux substances injectées conserve au moins un de ses modes d'activité. Il pourrait être commode d'ailleurs de laisser le barbiturate prédominer sur l'action de la strychnine.

VIII

PATHOGÉNIE

Il faut opposer d'une manière très nette la pathogénie des accidents dus à l'action des doses massives, et la pathogénie des accidents survenant à la suite de l'ingestion de doses quelconques, même très faibles, de barbiturates.

A. *Les accidents des grosses doses, .*

C'est la pathogénie de l'intoxication proprement dite.

Elle semble peu discutée.

Les définitions classiques des poisons et des empoisonnements paraissent s'appliquer ici au barbiturates. Cependant, il faut noter qu'il n'y a pas destruction d'un viscère, qu'il n'y a pas non plus provocation d'un réflexe qui entraîne brusquement la mort, mais qu'il semble y avoir un blocage fonctionnel des cellules nerveuses centrales qui provoque d'abord la perte de conscience, et qui, parce qu'il dure et devient plus profond provoque ensuite l'arrêt des fonctions organiques et la mort, ayant supprimé les échanges cellulaires au niveau des centres nerveux.

IDE, de Louvain fait remarquer que les barbituriques ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos

cellules, qu'ils tuent vraiment par accidents fortuits.

Il semble qu'on pourrait dire plus justement que les barbituriques ne détruisent aucun mécanisme essentiel de nos cellules, mais qu'ils en bloquent la fonction, et ceci d'une manière rigoureusement fatale quand la dose est suffisamment élevée.

La même pathogénie peut être invoquée pour les intoxications aiguës ou subaiguës où les doses ingérées sont sinon semblables du moins comparables.

Il faut invoquer pour les intoxications chroniques des éléments pathogéniques plus nombreux. Ce sont surtout :

- a) La répétition des doses,
- b) La prédisposition psychopathique,
- c) L'acquisition :

De l'accoutumance,

De l'état de besoin,

Du sentiment voluptueux

complexe inhérent aux toxicomanies.

B. *Il faut opposer les accidents qui surviennent pour des doses, même petites, de barbiturates, ou accidents « a minima ».*

La pathogénie de ces accidents comporte les mêmes discussions que la pathogénie des accidents de la chimiothérapie en général.

Quelle est la nature de ces accidents ?

Des hypothèses nombreuses ont été soulevées.

a) *L'hypothèse anaphylactique.* — Mais par définition, les accidents de l'anaphylaxie ne peuvent se voir qu'après une injection préparante. Or, les érup-

tions des barbituriques succèdent souvent à une première ingestion.

b) *L'hypothèse photo-sensibilisatrice.* — Le fait que ces éruptions ne sont ni plus rares ni plus fréquentes dans les pays et dans les saisons très lumineuses retire à cette hypothèse toute vraisemblance.

c) *L'hypothèse vago-sympathique.* — Le rôle du système nerveux végétatif n'est nullement démontré, et, d'une manière générale, il n'existe aucune relation directe entre les érythèmes de la chimiothérapie et l'équilibre vago-sympathique puisque ces érythèmes peuvent s'observer chez des individus vagotoniques, sympathicotoniques, ou même parfaitement équilibrés.

d) *L'hypothèse biotropique.* — C'est l'hypothèse générale, présentée par MILIAN, pour expliquer les accidents de la chimiothérapie d'une part, et, d'autre part, de médications de choc ou des médications analogues.

Elle peut se résumer en quelques mots : *le médicament provoque dans l'organisme l'exaltation de microbes jusque-là inoffensifs.* MILIAN s'appuie sur un certain nombre de caractères, dont les principaux sont : l'existence d'une période d'incubation, l'apparition d'une fièvre éruptive d'évolution cyclique en tous points comparables aux fièvres éruptives de l'enfance, l'immunité et l'absence de récurrence. On a pu décrire ainsi des érythèmes polymorphes, des scarlatines, des zonae, des rougeoles biotropiques.

Il semble bien que le biotropisme permette de ren-

dre compte d'un certain nombre des éruptions observées, mais cependant, il semble qu'il ne puisse expliquer que le plus petit nombre des cas. En effet, nous avons vu aux signes cliniques, que la rougeole biotropique et la scarlatine biotropique auraient une période d'incubation moyenne de neuf jours, ce qui ne se voit ni dans une rougeole authentique, ni dans une scarlatine authentique.

La rougeole du biotropisme ne s'accompagne pas de catarrhes ; la rougeole du biotropisme ne s'accompagne pas de broncho-pneumonie ; la scarlatine du biotropisme ne s'accompagne pas d'angine. Ni l'une, ni l'autre ne sont contagieuses. *L'une et l'autre sont prurigineuses.*

On n'a jamais décrit le moindre prurit dans la rougeole légitime, et la sensation de chaleur mordicante de la scarlatine est bien différente du prurit. L'évolution elle-même est tout à fait différente de celle de la rougeole et de la scarlatine, puisqu'on peut voir chez un même malade une éruption être d'abord morbilleuse, puis devenir scarlatineuse, et, dans quelques cas, se terminer par une véritable érythrodermie.

Enfin, des faits de récidence auraient été observés.

En résumé, la forme de l'éruption est bien celle des maladies éruptives, mais tous les autres symptômes sont différents.

e) *L'hypothèse de l'intolérance.* — C'est l'hypothèse soutenue par Tzanck, qui est surtout construite à l'aide des observations d'éruptions post-arsénobenzolique et déjà adoptée par DUMAREST, MOLLARD, LEBEUF et PAVIE

pour les éruptions auriques et qui s'adapte étroitement à la description donnée par MAILLARD des éruptions barbituriques.

TZANCK définit l'intolérance comme une réaction du terrain, et, particulièrement, comme un mode de défense ou mieux comme une réaction d'alarme avant que la substance nocive ait été ingérée à doses toxiques. La cause même de l'intolérance tient au sujet qui la présente. Le médicament ingéré n'intervient que comme un « réactogène », c'est-à-dire comme un agent provocateur qui ne fait qu'extérioriser un état latent, mais préexistant.

Ceci explique qu'on observe les érythèmes à l'occasion de l'ingestion de doses très petites, que le tableau clinique soit le même pour des réactogènes différents ; que ces accidents ne s'observent que chez des individus prédisposés ; la possibilité de récurrence, et surtout le caractère strictement individuel et imprévisible de ces accidents. Ce qui nous confirme surtout dans notre adhésion à la conception de TZANCK, c'est d'une part qu'elle n'a pas été faite pour expliquer les accidents du barbiturisme : il l'a présentée comme une conception capable d'expliquer les accidents de la chimiothérapie en général ; c'est d'autre part le fait que les descriptions très précises que donnent les auteurs des accidents éruptifs du barbiturisme ont été en quelque sorte prévues par la conception générale de TZANCK.

IV

TRAITEMENT

Les principes généraux du traitement des intoxications par les barbituriques sont connus depuis longtemps ; nous en trouvons tout l'essentiel, y compris les idées les plus modernes et en particulier le traitement par la strychnine, dans la thèse d'Albert RENOUF (Paris, 1920).

Au point de vue pratique, il convient d'envisager différemment le traitement selon que l'on aura affaire aux divers types cliniques que nous avons individualisés.

Les intoxications aiguës. — 1° Le principe général du lavage d'estomac édicté par les classiques pour toutes les intoxications par ingestion, trouve ici une application impérieuse et le délai au bout duquel on peut encore espérer être utile peut, dans certains cas, être très long. En pratique, on fera systématiquement le lavage d'estomac ; dans certains cas, ce procédé a permis de trouver sinon des fragments de comprimés toxiques, du moins un liquide contenant une quantité appréciable de la substance active au bout de plusieurs heures ;

2° Le malade sera placé de façon que son thorax

soit un peu élevé. On sait la fréquence relative des congestions pulmonaires chez ces malades ;

3° On instituera une médication symptomatique destinée à maintenir le rythme et le tonus cardiaque, à maintenir le rythme et l'amplitude respiratoire ;

4° On instituera le traitement par la strychnine qui a surtout été mis en valeur à la suite des travaux des auteurs américains (HAGGARD et GREENBERG) et que le Professeur IDE, de Louvain, a fait connaître en France. Cependant, il est curieux de noter que les Américains ont découvert cette thérapeutique, alors qu'ils cherchaient un médicament contre l'intoxication par la strychnine, effet que Jean PARAF et Jean BERNARD avaient eux-mêmes cherché (Ils étaient guidés par les indications de Marcel LABBÉ et ESCALIER qui avaient employé avec succès le Somnifène dans le tétanos vrai et ils ont cherché une action comparable contre le tétanos strychnique). Dès 1920, en France, RENOUF écrit dans sa thèse, la phrase suivante : « ... Il faut modifier le système nerveux par des injections répétées de strychnine (0,005 à 0,02 par jour, environ, de caféine. » La valeur de la thérapeutique strychnée a été mise en évidence par les travaux étrangers ; le principe même en avait donc pourtant été préconisé chez nous.

Au surplus, des particularités de technique et de posologie ont été mises au point, tant par les travaux américains que par les récentes communications à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Le premier de ces points est la nécessité d'injecter

la strychnine par voie endo-veineuse ; le deuxième est la possibilité d'injecter des doses énormes de strychnine. En effet, alors que la posologie classique de la strychnine est de 0,001 à 0,005 par jour, ce médicament peut être employé, au cours des empoisonnements barbituriques, à des doses infiniment plus considérables : on peut injecter 5 mmgrs. par dose, 1 cgr. par dose, 2 ctgr. par dose et répéter ces injections à intervalles rapprochés puisque dans l'observation de M^{me} BERTRAND-FONTAINE on a pu injecter, en 64 heures, une dose totale de 39 centgrs. de sulfate de strychnine sans que le malade présente, à aucun moment, le moindre signe d'intoxication strychnique.

Une malade de Marcel BRULÉ reçut, en moins de cinq jours, 46 centigrs. de strychnine.

Il semble que dans un très grand nombre de cas cependant, des doses globales de 2 à 5 centgrs. pourront donner des résultats satisfaisants. Il semble bien également que le critérium pratique de limitation des doses de strychnine soit l'examen clinique du malade et, en particulier, l'apparition de signes de raideur ou de contracture traduisant le début de l'intoxication strychnée.

Cependant, on ne saurait affirmer qu'il suffise d'injecter des doses assez grandes de strychnine pour guérir tous les comas barbituriques. En effet, pour obtenir le succès deux conditions sont nécessaires :

1^o Commencer le traitement suffisamment tôt après l'ingestion de la drogue ;

2° Ne pas être en présence de doses trop élevées du toxique.

En effet, P. HARVIER et J. ANTONELLI, expérimentant sur la souris, ont vu que des animaux intoxiqués par une dose de Gardénal double de la dose mortelle, ne pouvaient échapper à la mort quelle que soit la dose de strychnine injectée.

3° HARVIER et ANTONELLI signalent comme un facteur important la sensibilité individuelle au toxique. Nous croyons surtout que l'existence des tares antérieures joue un rôle capital.

Quant au mécanisme d'action de la strychnine dans les intoxications barbituriques, il semble qu'il soit particulier : il faut noter qu'il est réversible, ce qui le distingue des phénomènes de phylaxie de BILLARD qui ne sont pas réversibles.

Les médications adjuvants. — Julien HUBER, sur les conseils de M. BARBONNEIX, a associé les injections répétées d'adrénaline par voie intra-musculaire.

P. ISAAC-GEORGES rapporte une observation personnelle dans laquelle l'injection de sérum glucosé à 40 % provoque une réaction violente et est bientôt suivie d'une amélioration considérable de l'état du malade, puis de la guérison.

BARÉTY signale un cas dans lequel, en présence d'asphyxie œdémateuse, il fut amené à pratiquer, en plus des thérapeutiques classiques (lavage d'estomac, strychnine), une saignée et une injection d'ouabaïne qui furent suivies de guérison.

Traitement des intoxications subaiguës. — Elles

semblent moins graves que les intoxications aiguës, la dose toxique étant moins forte et, en tout cas, répartie sur un plus grand espace de temps. Le plus souvent, la suppression du toxique, l'absorption de médicaments diurétiques, l'injection de médicaments tonocardiaques et de strychnine à dose très modérée suffisent à amener une guérison rapide et définitive.

Traitement des formes chroniques. — Ici, au contraire, le traitement est plus délicat, car à l'intoxication proprement dit se surajoute une véritable toxicomanie barbiturique et il faut arriver non seulement à lutter contre les symptômes psychiques que présente le malade, mais encore arriver à le sevrer de sa drogue, résultat toujours difficile à obtenir, d'autant que le plus souvent, le malade ne s'y prête pas. On conçoit qu'un tel traitement relève surtout de cliniques spécialisées. Le succès est loin d'être constant ; enfin, la fréquence des toxicomanies associées rend le résultat encore plus aléatoire.

Traitement des érythèmes. — Ils guérissent spontanément ; on a cependant quelquefois une indication thérapeutique formelle : c'est le prurit qui sera calmé par les applications de pâte à l'eau, ou par autohémothérapie. Ils relèvent des thérapeutiques générales de désensibilisation.

Considérations médico-légales (Prophylaxie). — Nous avons déjà signalé dans les généralités, que la législation est muette quant aux barbituriques. Ceux-ci, en effet, ne font partie ni du tableau A, ni du tableau B, ni du tableau C.

Cependant, le danger de leur libre circulation nous est révélé par :

1° Des suicides très nombreux :

2° La possibilité d'homicide volontaire comme ont pu le démontrer certaines affaires judiciaires de ces dernières années.

Cependant, l'attention du législateur, ainsi que celle du public, a été depuis longtemps éveillée par les travaux de nombreuses Sociétés Savantes :

— Académie de Médecine, Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Société de Médecine Légale qui ont émis des vœux, entamé des discussions, établi des rapports.

Ces faits sont déjà anciens et, actuellement, la législation reste inefficace.

En pratique, l'inscription au tableau B serait-elle indiquée ? Non, car elle priverait le malade et le médecin de médicaments nécessaires en limitant trop les possibilités de prescription.

Le tableau A, est moins restrictif, en vertu du titre II du décret du 14 septembre 1916, le pharmacien ne peut renouveler une ordonnance si la dose prescrite dépasse le maxima inscrit au Codex par vingt-quatre heures. Ici, le malade ne pourrait se procurer des barbituriques que sur une ordonnance du médecin.

La délivrance des produits inscrits au tableau C, n'est pas suffisamment surveillée, comme le fait remarquer BALTHAZARD dans sa « Médecine légale » : « une tolérance s'est établie, qui permet aux pharmaciens de délivrer sans ordonnance des médicaments répu-

tés inoffensifs : vaseline, teinture d'iode, spécialités, etc..., cette délivrance n'en engage pas moins leur responsabilité en cas d'accident. Et la chose est juste, car le tableau C contient des médicaments qui sont loin d'être inoffensifs (teinture de digitale, chloral hydraté, nitrite d'amylo, tétrachlorure de carbone, etc.)

Nous pensons qu'il conviendrait donc d'assimiler les barbituriques aux substances du tableau A, ce qui permettrait au médecin, et au médecin seul, de les prescrire, selon les cas, aux doses nécessaires, et ce qui amènerait le pharmacien à les délivrer dans des conditions moins dangereuses.

OBSERVATIONS

N° 1. — *Intoxication par une dose massive de véronal, traitement strychnique intensif. Guérison, par M^{me} BERTRAND-FONTAINE et M. A. CLAASS (Société Médicale des Hôpitaux de Paris). Séance du 27 octobre 1933.*

Nous rapportons ici une observation qui illustre d'une façon saisissante les constatations expérimentales récentes sur l'antidotisme barbiturates-strychnine.

« Le 7 septembre 1933, à 13 heures, l'un de nous est appelé d'urgence auprès de M^{lle} L..., jeune fille de 21 ans, qui avait absorbé à l'aube une dose massive de véronal. Elle était, en effet, rentrée à l'hôtel à 3 heures du matin, et personne n'était venu troubler son sommeil avant 12 heures ; c'est à ce moment, en pénétrant dans son appartement, qu'on la découvrit dans un coma complet, cependant que dans le cabinet de toilette attendant on trouvait trois tubes vides portant l'étiquette : « Véronal, hypnotique agréable et inoffensif ». La dose totale absorbée, confirmée par la malade elle-même lors de son réveil, était de 17 grammes.

Arrivés auprès de la malade dix heures environ, après l'absorption du toxique, nous faisons rapidement les constatations suivantes : coma profond avec résolution musculaire complète, abolition des réflexes tendineux et du réflexe cornéen, persistance du réflexe pupillaire à la lumière, pupilles d'ouverture moyenne.

Pouls bien frappé, régulier, à 108. Tension à 16-8. Température normale.

Respiration régulière, bruyante ; des râles sonores sont disséminés sur toute l'étendue des champs pulmonaires.

La figure est congestionnée, les lèvres couvertes d'une salive mousseuse.

Il existe déjà de la rétention d'urine avec globe vésical assez volumineux.

Nous pratiquons immédiatement par acquit de conscience un lavage d'estomac qui ramène un peu de liquide clair ne contenant aucun débris alimentaire, aucun fragment de comprimé, et nous décidons alors de mettre en pratique le traitement par la strychnine à hautes doses préconisé par Iodé dans un article récent.

Nous avons utilisé la solution à 3 milligrammes par centimètre cube, en injectant, toutes les heures le jour, toutes les deux ou trois heures la nuit, dans les veines, une dose variant de 9 milligrammes à 15 milligrammes de sulfate de strychnine.

Le 7 septembre, à 19 heures, l'état est stationnaire ; malgré une température encore normale à 37°3, le pouls bat à 120 ; la tension artérielle est tombée à 11-6 ; la respiration est accélérée, stertoreuse ; les injections intraveineuses de strychnine ont sur elle une action manifeste : les mouvements respiratoires deviennent plus amples, plus profonds et moins rapides ; par contre, la tension artérielle est peu influencée, ne s'élevant au maximum que de un demi-centimètre de mercure. Les effets de l'injection s'atténuent progressivement, et le stertor réapparaît vingt minutes après l'injection.

Au cours de la nuit, la température monte à 39°. Le pouls devient plus faible et plus fréquent ; les extrémités se refroidissent ; on adjoint à la strychnine l'huile camphrée qui a une action immédiate : le pouls est mieux frappé, les extrémités se réchauffent.

Dès lors, on continue régulièrement les injections d'huile camphrée, ainsi que de sérum glucosé.

Le 8 septembre, à 12 heures, l'état est stationnaire : la résolution musculaire est toujours complète, les réflexes tendineux et cornéens abolis ; il existe cependant des réflexes de défense, et après chaque injection de strychnine on observe quelques petites mouvements de la tête et des membres pendant quelques secondes. À l'auscultation, on trouve toujours des râles de bronchite diffuse ; la toux fait son apparition à plusieurs reprises au cours de la journée. Les fonctions rénales restent suffisantes et les cathétérismes, pratiqués deux fois par jour, assurent l'évacuation quotidienne de 500 à 800 cc. d'urine.

Le 8 septembre, à 18 heures, le professeur LEMIERRE, appelé en consultation, fait les constatations suivantes : la résolution musculaire est complète ; il existe des réflexes de défense ; les réflexes rotuliens et achilléens ont réapparu.

La tension artérielle est de 10 1/2-6, le pouls à 110, la température à 39°8.

La respiration est régulière, mais rapide et bruyante. À l'examen des poumons, on trouve une matité franche des deux tiers inférieurs du poumon gauche, et l'auscultation à ce niveau fait entendre un souffle tubaire des plus nets. On continue le traitement.

Dans la nuit du 8 au 9 septembre, l'état s'aggrave encore, la température atteint 40°8 ; la respiration est superficielle et rapide, le stertor réapparaît. Le pouls presque imperceptible, bat à 130° ; la tension baisse à 9-5 ; les extrémités se refroidissent.

De grosses doses d'huile camphrée, de caféine et de coramine, tant sous-cutanées qu'intraveineuses sont faites, et, sous leur influence, on constate chaque fois

une amélioration dans l'état du poulx, de la tension et de la respiration.

Le 9 septembre, à 5 heures, on constate pour la première fois un mouvement de retrait lors de la piqûre de strychnine, et quelques mouvements spontanés du bras après l'injection ; la résolution musculaire demeure cependant complète.

A 14 heures, l'état est sensiblement meilleur ; la respiration est régulière, plus profonde ; au foyer pulmonaire des râles sous-crépitants fins ont remplacé le souffle tubaire : on note également quelques râles sous-crépitants à la base droite ; les réflexes tendineux sont de nouveau abolis.

A 20 heures, on note quelques bâillements ; la tension est toujours à 10 1/2-6.

Dans la nuit du 9 au 10, vers 4 heures, la malade remue un peu, relève un peu les paupières, a quelques mouvements spontanés des membres.

A 5 h. 30, après la dernière injection de strychnine, la malade entr'ouvre les yeux, bâille, et essaie de se relever dans son lit : elle prononce quelques paroles inintelligibles.

A 6 h. 30, elle se lève, sort de son lit et retombe aussitôt. En l'espace d'une heure, elle se réveille complètement et vers 8 heures du matin, retrouve sa lucidité complète.

A l'examen, la sensibilité cornéenne a réapparu, ainsi que les réflexes tendineux ; on éprouve une certaine résistance à la mobilisation des membres, sans hypertonie véritable, sans raideur de la nuque, sans aucune secousse convulsive.

La matité thoracique a disparu : il persiste seulement à l'auscultation quelques râles sous-crépitants de la base gauche, qui disparaissent eux-mêmes au

cours de la journée ; les râles de bronchite persistent seuls.

A 11 heures, évacuation spontanée de 300 cc. d'une urine claire, contenant des traces d'albumine.

Vers 12 heures, la malade se plaint d'un trouble de la vue. L'examen ophtalmoscopique montre une légère décoloration bitemporale des pupilles avec réduction sensible du calibre des vaisseaux. Ce trouble oculaire a persisté deux ou trois jours avant de disparaître définitivement.

Au point de vue subjectif, il faut noter, dans cette journée du 10, une courbature intense et généralisée, sans hypertonie, rendant tout mouvement pénible.

Le 11 septembre, la température remonte à 39°3 sous l'influence d'une nouvelle poussée de bronchite généralisée.

Le 14 septembre, apparition d'une cystite aiguë à colibacilles, aboutissant en trois jours à la guérison.

Enfin, le 17 septembre, survient une dernière complication sous la forme d'un abcès de la cuisse. C'est le dernier incident qui clôt l'histoire dramatique de cette intoxication.

La malade sort de la clinique le 25 septembre, entièrement guérie.

N^{os} 2, 3, 4 et 5, par MM. HARVIER et J. ANTONELLI. — (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*). Séance du 27 octobre 1933.

OBS. 1. — Femme de 43 ans, intoxication par le gardénal, dose absorbée 4 gr.

Coma complet, avec abolition des réflexes tendineux. Babinski du côté gauche.

Cette femme, ayant absorbé les comprimés du gardénal dans la rue, s'est endormie sur un banc du bou-

levard et fut amenée rapidement dans notre service le 16 juillet, à 17 heures.

Du 16 au 17 juillet, elle reçoit 7 centigr. de sulfate de strychnine par doses fractionnées de 1 centigr., le 16 à 18 heures, le 17 à 0 heure, à 6 heures, à 12 heures, à 15 heures, à 18 heures et à 23 h. 30.

Le 18 juillet au matin, l'état est sensiblement le même : cependant, la malade se plaint et geint en dormant. 1 centigramme de strychnine est injecté à 11 heures, 15 heures, 19 heures, 22 heures, et dans la nuit à 2 heures et à 6 heures. Température 73°2.

Le 19 juillet, l'état est meilleur, la sensibilité cornéenne a reparu, la malade se plaint, bâille, remue le bras de temps à autre. Injection de 1 centigr. de strychnine à 10 heures, 13 heures, 16 heures et 19 heures.

A 19 heures, après avoir reçu 17 centigr. de strychnine en trois jours, la malade s'agite, pousse des cris, elle est passée dans une chambre d'isolement et entravée.

Le 20 juillet, elle dort encore à midi ; cependant, à la fin de notre examen, elle pousse quelques cris et sanglote. Injection de 1 centigr. de strychnine à 12 h., 16 h. et 20 heures.

A partir du 21 juillet, la malade est sortie de son état de somnolence et de demi-conscience. Elle réagit aux excitations. Les réflexes tendineux et plantaires sont devenus normaux. L'alimentation est possible. Elle prononce quelques paroles, raconte sa tentative de suicide, etc... Elle part en convalescence au Vésinet le 5 août.

Obs. II. — Femme de 30 ans. Intoxication par le véronal dans la nuit du 25 au 26 juillet. Dose absorbée : 10 grammes de véronal.

Amenée à l'hôpital, le 26 juillet 1933, à 14 heures.

Coma barbiturique complet avec abolition des réflexes et pneumonie de la base droite. Température : 40°.

Traitement : 1 centigramme de strychnine à 14 h., 17 h., 20 h., 23 heures le jour de l'entrée, et le lendemain 27, 2 h., 5 h., 8 h., 10, 12 h., 2 h., soit 10 centigrammes de strychnine en vingt-quatre heures.

Mort le 27 juillet à 14 h. 20.

Obs. III. — Homme de 33 ans : intoxication par le véronal, dans la nuit du 1^{er} au 2 août 1933. Dose absorbée inconnue.

Amené à l'hôpital le 2 août à 15 heures : Coma complet, abolition du réflexe cornéen et des réflexes rotuliens. Température 36°4 ; pouls 60. A déjà reçu en ville, dans la matinée, 1 centigramme de strychnine.

Traitement : 1 centigramme de strychnine à 15 h., 18 h., 21 h., 24 h., le 2 août ; à 3 h., 6 h., 9 h., 12 h., 15 h., 18 h., 21 h., 24 h. le 3 août ; à 3 h., 6 h., 9 h., le 4 août, soit 16 centigrammes de strychnine en trente-six heures.

Ascension progressive de la température ; mort le 4 août, à 10 heures du matin en hyperthermie : 42°.

Obs. IV. — Femme de 23 ans ; intoxication par le véronal dans la nuit du 7 au 8 octobre. Dose absorbée : 7 grammes de véronal.

Amenée dans notre service le 8 octobre à 15 heures.

Examen le 9 au matin : coma complet ; légère cyanose des lèvres et des extrémités. Abolition de tous les réflexes, incontinence des urines. Température : 39°5, pouls : 120, tension artérielle : 11-6.

Traitement : L'interne de garde a déjà prescrit une injection de 1 milligramme de strychnine hier soir à 21 heure, et cette nuit à 1 heure du matin. On injecte 1 centigr. de strychnine à 11 h. 20, à 11 h. 50,

à 12 h. 30, à 13 h., à 14 h., à 15 h. 15, à 16 h. 15, à 17 h. 15, à 21 h. 15 (à cette heure, la situation ne s'est nullement améliorée) et dans la nuit à 3 heures du matin.

Le 10 octobre, le coma persiste ; cependant le facies est meilleur, moins cyanosé, mais la température atteint 40°6, pouls : 140, 1 centigramme de strychnine à 10 h., 12 h., 14 h., 16 h. 30, 19 h., 21 h., 23 h.

La malade a reçu en trente-six heures : 17 centigr. de strychnine.

Mort à 23 h. 30 en hyperthermie (42°).

N° 6. — *Intoxication par le gardénal traitée, par les hautes doses de strychnine*, par M. Marcel BRULÉ (Société Médicale des Hôpitaux de Paris). Séance du 10 novembre 1933.

J'ai été appelé, le 3 novembre, à 13 heures, auprès d'une jeune femme qui, la veille au soir, entre 18 et 20 heures, avait ingéré 5 gr. de gardénal. Je vis donc la malade dix-sept heures au moins après l'empoisonnement ; aucun vomissement n'avait été provoqué ; la malade avait reçu cinq injections sous-cutanées de un demi milligr. de strychnine et quelques injections toni-cardiaques.

Le coma était complet, avec abolition des réflexes : la température à 39°5, le pouls à 115, la tension artérielle à 12-8 ; la respiration était rapide et stertoreuse ; il n'existait pas et il n'apparut jamais d'érythèmes. J'instituai aussitôt la médication strychnique à hautes doses et la première injection intraveineuse de 1 ctgr. de sulfate de strychnine fut pratiquée à 14 h. (1 cc. de la solution à 1 p. 100). Jusqu'à 24 heures, sept injections furent pratiquées, dont une sous-cutanée ; un litre de sérum salé fut en outre injecté sous la peau.

Le 4 novembre au matin, la situation restait inchan-

gée : des urines furent obtenues par sondage. Les injections de strychnine furent continuées au rythme d'une injection de 1 centigr. toutes les deux heures environ : un litre de sérum glucosé furent injectés dans les 24 heures. Dès le treizième centigramme de strychnine, à 13 heures, la respiration devient lente et calme ; elle devait demeurer ainsi jusqu'au réveil et la tension artérielle rester 12-8. Dans les 24 heures, 13 centigr. de strychnine furent injectés dont 11 dans les veines.

Le 5 novembre, le coma persistait, mais prenait de plus en plus l'aspect d'un sommeil profond et paisible. La fièvre était à 39°, la tension artérielle restait la même. Chaque injection de strychnine donnait la sensation de gagner du terrain et aussitôt après des quintes de toux apparaissaient qui détachaient les mucosités accumulées dans l'arrière-gorge et en permettait la déglutition. Les urines restaient abondantes ; 12 centigrammes de strychnine furent encore injectés dans les 24 heures, soit 32 centigr. depuis le début du traitement.

Le 6 novembre, à 8 heures, la température s'était élevée à 40°, mais pour baisser rapidement à 39°. Quelques mouvements commençaient à l'apparaître. L'urine du réveil, recueillie par sondage, contenait 0 gr. 28 d'albumine ; 0 gr. 035 d'acétone et d'acide acétyl-acétique par litre : de l'urobiline en forte proportion et des sels biliars. L'injection de 1 centigr. de strychnine fut continuée toutes les deux heures jusqu'à midi, mais à ce moment, la malade ayant reçu 39 centigrammes, le réflexe cornéen reparut, une miction spontanée se produisit. Chaque injection de strychnine fut abaissée à 5 milligr. mais, dans les 24 heures, 10 centigr. de strychnine furent encore injectés, ce qui portait le total de la strychnine injectée depuis le

début du traitement à 42° centigr. A la fin de la journée, la malade arrivait à boire aisément à la cuillère. Un litre 1/2 de sérum avait encore été injecté.

Le 7 novembre, à 8 heures, l'état était encore amélioré la fièvre persistait à 38°9, le pouls était à 96. La malade commençait à remuer ; elle buvait aisément et urinait spontanément. Un lavement, purgatif put être conservé et provoqua une évacuation copieuse. Huit injections de 5 milligr. de strychnine avaient encore été espacées de 24 h. à 17 heures, ce qui portait le total de la strychnine injectée au chiffre considérable de 46 centigr., dont 29 centigr. intraveineux. Le soir, la température avait passé à 38°4 et l'intoxiquée commençait à reconnaître son entourage. Un litre de sérum salé et un litre de sérum glucosé furent encore injectés dans les 24 heures.

Le 8 novembre, la malade avait repris connaissance et se plaignait de ne pouvoir dormir. La température était de 38°4, le pouls à 80, la tension restait à 12-8. Une petite toux sèche persistait, mais on ne pouvait déceler aucun foyer pulmonaire. Il existait une courbature intense et généralisée qui persistait encore le 9 novembre. A cette date, les urines étaient redevenues normales, sauf une assez forte urobilinurie et 8 centigr. d'albumine. La température était encore à 39°, mais sans lésion pulmonaire ; par contre, la langue était saburrale, et une poussée de colibacillose semblait expliquer la persistance de la fièvre.

Le 10 novembre, l'état général est très bon, la courbature a disparu ; un nouveau lavement purgatif a amené une selle abondante et la température a baissé à 37°9.

N° 7. — *A propos de traitement adjuvant dans les intoxications par les barbituriques : un cas d'as-*

phyrrie œdémateuse guéri par la saignée et l'ouabaïne, par M. BARIÉTY (Société Médicale des Hôpitaux de Paris). Séance du 3 novembre 1933.

Le 31 octobre 1933, à 2 heures du matin, entre à l'Hôpital Beaujon, salle Louis, une femme de 28 ans, récidiviste de l'intoxication : c'est la quatrième fois que nous la recevons. A la visite, nous la trouvons dans un coma profond, avec abolition des réflexes tendineux et incontinence d'urine. La température est à 39°5 ; la pression artérielle à 11-9 ; et, surtout on est frappé par la cyanose très intense du visage et des lèvres. Sa respiration stertoreuse donne l'impression d'une respiration agonique. La poitrine est encombrée de gros râles disséminés, sans foyer de condensation.

Durant la nuit, la malade a déjà reçu 2 milligr. de strychnine et deux injections de caféine, de 0 gr. 25 chaque.

En raison de cette cyanose, et de cet encombrement respiratoire, on fait sur-le-champ, une saignée de 200 centim. cubes, et une injection intraveineuse de un quart de milligr. d'ouabaïne. L'après-midi on injecte 20 cm³ de solucamphre et 4 milligr. de strychnine. Le lendemain, 1^{er} novembre, nous sommes surpris de voir les résultats de la saignée et de l'ouabaïne : la cyanose a disparu, la respiration est normale. Le coma est moins profond, la malade s'agite et grogne. 6 milligr. de strychnine et 5 centimètres cubes de solucamphre sont encore administrés ce jour.

Le 2 novembre, la malade est complètement sortie du coma ; elle quitte l'hôpital le 4.

Il ne nous a pas été possible de savoir la nature exacte, ni la dose du toxique.

(Service du Dr Jean TROISIER, à l'Hôpital Beaujon).

N° 8. — Par les Docteurs M. BÉLIARD, L. LEBOURG et G. BORNET. (*Science Médicale Pratique*). 15 mars 1933.

M^{me} M. L..., âgée de 28 ans, marchande foraine, se présente le 31 décembre 1932, à la consultation de Stomatologie de l'Hôtel-Dieu, pour une tuméfaction maxillaire inférieur droit, apparue depuis trois jours.

Nous sommes immédiatement frappés par l'allure ébrieuse de cette femme marchant à petits pas incertains et n'atteignant le fauteuil opératoire qu'avec le secours d'un aide la soutenant solidement. Une fois assise, elle s'abat, épuisée, comme après un long effort : sa tête s'incline mollement, ses membres restent pendants et à première vue l'impression est celle d'un lipothymie. Cependant, la respiration est profonde et fréquente ; le pouls bat à 110, il est petit, dépressible : le facies est terreux, le teint subictérique ; les yeux sont excavés et les paupières supérieures sont en ptosis. L'ensemble de ces signes évoque dans votre esprit la pensée d'une intoxication grave. Ces phénomènes, en effet, ne peuvent être rapportés à l'infection mandibulaire qui, à *priori*, semble peu importante.

Un examen buccal rapide montre effectivement qu'il s'agit d'une banale ostéo-périostite en rapport avec une monoarthrite aiguë de la seconde molaire inférieure droite, profondément cariée : accident bien localisé qui s'accompagne d'un très léger œdème du plancher de la bouche, sans trismus. Température rectale : 37°5.

Par l'interrogatoire, nous essayons de faire préciser à la patiente quel toxique elle a absorbé. Ce n'est pas chose facile, tout d'abord parce que cette femme considérablement anesthésiée est manifestement la proie d'un sommeil invincible — elle répond à nos

questions en somnolent — ensuite parce qu'elle ignore la nature des comprimés qu'elle a ingérés : l'un de nous songe à un dérivé barbiturique et demande qu'on recherche le flacon délivré par le pharmacien et qu'on nous l'apporte.

Nous complétons ce premier examen avec la présomption d'un barbiturisme aigu accidentel.

Les pupilles sont en myosis léger, ne réagissant que très peu à la lumière. Les yeux présentent un léger nystagmus horizontal dans les positions extrêmes.

Les réflexes sont complètement abolis, tant achilléens que rotuliens et ostéopériostés.

Explorant alors la sensibilité tégumentaire avec une aiguille, nous avons été surpris de constater l'existence d'une anesthésie superficielle siégeant au tronc et aux membres inférieurs et supérieurs ; dans la sphère bucco-faciale, nous n'avons relevé qu'une faible hypoesthésie. La sensibilité profonde nous a semblé intacte, autant qu'il était possible d'en juger au cours d'un examen sommaire.

Ayant fait lever la malade pour lui demander de faire quelques pas sans appui, sa démarche était alors franchement ébrieuse, irrégulière et ne s'esquissait que les jambes écartées et défaillantes.

Ce premier examen n'a pu être prolongé.

Après une injection sous-cutanée de 0 gr. 25 de caféine, il est procédé à l'avulsion de la dent malade sous anesthésie locale.

Enfin, la malade est hospitalisée en médecine la veille du 1^{er} janvier. Pendant deux jours, la patiente est restée somnolente dans son lit. Mise au régime lacté intégral, elle n'a uriné que fort peu, mais nous ignorons si pendant cette période elle a présenté des phénomènes de rétention ou de l'oligurie. Il est re-

grettable que le taux de l'azotémie n'ait pas été recherché à ce moment.

Le quatrième jour, les phénomènes locaux qui avaient motivé l'extraction étaient disparus. L'état général était meilleur, le facies avait repris une teinte normale, mais la malade se déclarait considérablement asthénisée.

Le thermomètre marquait 37° et n'est pas monté à plus de $37^{\circ}6$.

Les réflexes parurent progressivement.

Seule persistait une hypoesthésie franche au niveau des avant-bras. A ce moment, le taux des urines à 800 cc. indiquait une légère oligurie, sans sucre, ni albumine. Il n'a pas été fait d'examen cytologique du culot de centrifugation.

L'examen des viscères ne révéla rien d'anormal.

La tension artérielle prise au Vaquez-Laubry était 12-7.

Seule une acrocyanose était visible, mais sans accompagnement de troubles glandulaires, en dehors d'une menstruation régulière, mais peu abondante.

Rien n'est à retenir dans les antécédents de la malade qui a un enfant vivant et n'a jamais fait de fausse couche.

Dans les jours qui suivent les accidents que nous venons de relater, nous reconstituons l'histoire de ce barbiturisme accidentel et nous apprenons la nature exacte du produit absorbé. Voici l'anamnèse :

Une dizaine de jours avant de venir consulter, cette femme est prise de vives douleurs au niveau de la mâchoire inférieure. Elle s'adresse à un dentiste qui, pour toute thérapeutique, lui prescrit l'allonal. Elle en absorbe plusieurs comprimés, sans pouvoir en préciser le nombre et les phénomènes douloureux disparaissent.

Dix jours plus tard, lorsque l'odontalgie surgit à nouveau, cette femme prend encore deux comprimés : cette fois, malheureusement, l'effet est moins marqué et les accidents continuent, aussi dès le lendemain 20 décembre, s'adresse-t-elle à un second chirurgien-dentiste.

Celui-ci en face de la tumeur naissante et de l'état aigu, se récuse. Il ne se juge pas apte à intervenir. Il prescrit de l'allonal comme son confrère consulté précédemment et conseille à sa cliente de se présenter dès le lendemain à l'hôpital.

A 16 heures, le vendredi 30 décembre, la malade se procure un flacon de 12 comprimés d'allonal ; aussitôt, elle commence à ingérer ces comprimés. Mais cette fois, le pouvoir analgésique de ceux-ci s'avère insuffisant et elle est amenée à en absorber *six* dans la nuit.

Au matin (31 décembre), elle absorbe encore *deux* comprimés avant de venir à l'Hôtel-Dieu.

Au total, *huit* comprimés de 0 gr. 16 d'allonal ont été ainsi ingérés en moins de 12 heures ; *dix* en un peu plus de 24 heures.

Au moment de se rendre à l'hôpital, la malade éprouve du dérobement de jambes, elle est d'une faiblesse extrême et sa vue est voilée ; elle voit toutes choses comme enveloppées de nuages.

A aucun moment, elle n'a eu de nausées, ni de vomissements.

La suite des accidents est banale, mais présente tout de même certaines particularités qu'il convient de souligner :

Le 5 janvier 1933, c'est-à-dire le sixième jour de son hospitalisation, notre malade quitte l'Hôtel-Dieu sur sa demande.

Elle conserve comme nous l'avons vu plus haut

une certaine hypoesthésie de ses avant-bras et une légère oligurie, mais elle éprouve surtout une asthénie extrême. Pendant une semaine chez elle, elle garde le lit et ne se lève que pour venir nous consulter deux semaines après sa première visite.

A ce moment, l'état de faiblesse est encore très grand, mais la sensibilité est entièrement revenue.

Le 23 janvier enfin, 24 jours après notre premier examen, les forces sont entièrement rétablies et la patiente n'éprouve plus aucun malaise.

N^{os} 9, 10, 11 et 12. — *Erythèmes*. Gaston MAILLARD, Françoise LÉVY, Albert FIEHRER (*Le Monde Médical*), 1^{er} février 1933.

A. *Type rubéoliforme*. — Bon... Laurent, entré dans le service, salle Broca, le 18 janvier 1929, pour crises comitiales avec arriération mentale. Mis à 6 gr. 40 de rutonal. Le neuvième jour du traitement un exanthème apparaît précédé de céphalée frontale, malaise général, lassitude assez marquée et insomnie. L'exanthème débute au-devant du thorax, atteint ensuite les membres supérieurs et inférieurs et la face. Ces éléments éruptifs, séparés par des intervalles de peau saine, sont différents suivant les régions. Au-devant du thorax ce sont des papules rosâtres ou rouges, arrondies, ovalaires, douces au toucher et de dimensions assez variables ; les unes sont de la grosseur d'une lentille, d'autres forment de larges placards éruptifs. Tous ces éléments sont congestifs et s'effacent à la pression. Sur les membres supérieurs ce sont des macules plus colorées tirant sur le rose-violet. Sur les membres inférieurs les macules sont peu nombreuses et sont hémorragiques par endroits. A la face, l'aspect est morbilliforme ; les papules sont moins colorées, rose tendre et très nombreuses ; la lèvre

supérieure œdématisée est saillante en avant. L'éruption est prurigineuse, surtout au niveau des membres et le malade se plaint d'arthralgies du côté droit. La température s'est maintenue autour de 37, 37°5 avec un pouls parallèle, bien frappé. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Lorsque nous constatons cette éruption, nous diminuons le rutonal de 0 gr. 40 à 0 gr. 20. La céphalée, la lassitude disparaissent, l'éruption s'estompe, puis s'efface, en suivant la marche d'envahissement. 7 jours après le début de l'éruption on ne remarque plus rien au thorax ni à la face. Sur les membres, on note quelques marbrures congestives cutanées. L'éruption a duré du 16 au 22 janvier 1929, sans desquamation. Notons que notre malade a eu la rougeole à l'âge de 5 ans.

B. *Type scarlatiniforme*. — M^{lle} Ju..., 28 ans, est traitée depuis le 14 mars 1924 pour crises comitiales avec déchéance intellectuelle par 0 gr. 20, puis 0 gr. 15 de gardénal. Le vingtième jour survient une éruption. Après une phase d'incubation marquée par un abattement assez intense, de la nervosité, apparaissent de larges macules rouges et prurigineuses d'un diamètre d'une pièce de 5 francs, qui confluent bientôt vers le trentième jour et constituent de larges placards écarlates au niveau des membres. Puis, l'érythème apparaît au-devant du thorax, au cou et à la face. Sur un fond rouge, qui ne laisse aucun intervalle de peau saine, se détache un pointillé d'un rouge plus sombre formé par de très petites papules donnant au doigt une sensation de granité. Sur le dos du pied on note de nombreuses vésicules minuscules. Aux jambes et aux cuisses existe, par plaques, de la cyanose. Aux plis du coude, l'éruption a une tendance ecchymotique. A la face, l'éruption est peu nette. Accompa-

gnant cet exanthème on note des œdèmes : œdèmes marqués à la face dorsale du pied, aux parties inférieures des avant-bras, aux poignets, aux mains, aux doigts ; la face est bouffie ; l'œdème atteint les lèvres, les paupières ; les yeux sont complètement fermés, paupières collées. Cette éruption avec œdème, dermique et hypodermique, dur, élastique est prurigineuse, douloureuse par endroits. L'énanthème est absent ; la langue cependant est grosse et empâtée d'où gêne de l'alimentation. La température oscille autour de 37°5, quelques nausées, pas de troubles digestifs, ni albuminurie, ni glycosurie.

Devant l'importance de l'éruption et des œdèmes, on cesse le gardénal le 17 avril, soit six jours après le début des accidents ; treize jours après la cessation du gardénal, la malade a deux crises comitiales. On constate à ce moment une disparition des œdèmes, non seulement de la peau, mais des muqueuses, une desquamation abondante et par larges lambeaux. Pas d'alopécie. Excellent état général. Le traitement gardénalique est repris à 0 gr. 05 et 0 gr. 10 alternés et le 13 mai 1924, on constate non seulement un bon état général, mais encore une amélioration des troubles psychiques remarquables : la malade n'a plus eu de crises. Nous l'avons, depuis, perdue de vue.

C. Type retardé.

Pag... Léon, âgé de 26 ans, entre dans le service, salle Broca, le 30 juillet 1923. Aux convulsions, qu'il a présentées à l'âge de 18 mois, ont succédé des crises comitiales typiques, alternant bientôt avec des crises nettement pithiatiques. Nous avons constaté chez lui quelques signes d'hérédosyphilis et au traitement anti-syphilitique de fond, nous avons ajouté le traitement gardénalique. Nous avons commencé le 14 janvier 1924, avec 0 gr. 20 de gardénal. Devant l'excellent

résultat obtenu, nous avons fait des essais de diminution jusqu'à 0 gr. 10. Les crises réapparaissent et nous sommes obligés de remonter à 0 gr. 20 puis 0 gr. 30. Nous essayons même d'y adjoindre la médication par le tartrate borico-potassique. C'est le 28 novembre 1928 qu'on débuté les accidents éruptifs.

Nous avons d'abord remarqué des éléments psoriasiformes à la face postérieure des avant-bras, des coudes, à la face antéro-interne des jambes, au niveau des genoux. En même temps, le malade accusait une céphalée frontale, un malaise général, une lassitude, de l'insomnie. En huit jours, par poussées successives, les accidents éruptifs atteignent leur maximum.

On est alors en présence d'une érythrodermie typique. La rougeur inflammatoire de la peau, chaude au toucher, s'accompagne d'infiltration du derme ; au niveau du coude on constate un œdème dur, élastique. La rougeur est très étendue, atteint les membres, le thorax, le cou, puis gagne le dos. La face est respectée. On note quelques éléments éruptifs particuliers en certaines régions. C'est ainsi que l'on observe aux membres supérieurs et inférieurs quelques papules, quelques petites vésicules, des pétéchies à la face interne de la jambe et de rares plaques ecchymotiques. Il existe deux à cinq éléments papuleux à la paupière supérieure avec œdème. On n'a pas constaté d'énanthème. Aux membres supérieurs, existe un prurit violent, intenable. Il n'y a pas d'arthralgies ni de fièvre. Dans les urines, ni sucre ni albumine. En quelques jours, l'érythrodermie devient squameuse ; la desquamation diffère suivant les régions ; au-devant du thorax : desquamation très abondante, en larges squames, en collerettes ; au niveau de l'abdomen et du dos : desquamation plus fine, furfuracée par endroits ; au niveau des membres : desquamation la-

nelleuse, foliacée. Au-dessous des squames la peau apparaît lisse, rosée, suintante au niveau des plis du coude. Le prurit explique les lésions de grattage au niveau des membres. Par place, quelques points de pyodermite.

Le Dr LOUSTE, consulté le 8 décembre 1928, attribue nettement l'érythrodermie au gardénal et outre le traitement diététique, conseille la suppression du médicament. Nous supprimons d'abord le tartrate borico-potassique, sans amélioration de l'érythrodermie ; il existe une *asthénie* extrême et un malaise général très marqué.

Le 15 décembre 1928, nous *diminuons* le gardénal de 0 gr. 30 à 0 gr. 15 : l'amélioration est tout de suite manifeste. L'état général s'améliore, le prurit diminue, l'érythrodermie s'estompe ; en plusieurs endroits on voit encore quelques placards maculeux et quelques papules. Le 8 janvier 1929, l'érythrodermie a complètement disparu ; la durée de l'affection a été de cinq semaines environ.

D. *Forme récidivante.*

Lév... Raphaël, 15 ans, est mis à 0 gr. 20 de ruto-nal le 5 juillet 1928. Le 19 juillet 1928 : *éruption*. Le ruto-nal est interrompu quelques jours, puis repris, à la même dose, pendant cinq à six mois. Le traitement est alors mal suivi par le malade, et, au mois de mai 1930, il ne prend que 0 gr. 05 de gardénal, assez irrégulièrement. Le 23 mai 1930 s'est mis à 0 gr. 10 de gardénal, assez irrégulièrement. Le 23 mai 1930 s'est mis à 0 gr. 10 de gardénal et le 28 mai 1930 : *éruption*.

N° 13. — *Intoxication simultanée par le gardénal et l'alcool éthylique.*

OBSERVATION PERSONNELLE. — Nous avons été appelé d'urgence auprès d'un malade qui, au premier abord,

présentait tous les signes d'une ivresse très marquée et qui donnait même l'impression qu'il allait, d'un instant à l'autre, sombrer dans le coma alcoolique. Il était familier, affectueux même, très désorienté dans le temps et l'espace, reconnaissant cependant son entourage ; à d'autres moments, il paraissait s'endormir lourdement, on le réveillait et il prononçait des invectives violentes, bientôt suivies de paroles attendries. Il s'agissait d'un homme de 38 ans, industriel, pilote d'avion et non adonné habituellement à l'alcoolisme.

L'entourage racontait l'histoire suivante : Cet homme, marié, menant jusque-là une vie bien réglée, s'était brusquement pris d'une affection extra-conjugale, puis, voyant cet amour sans issue, il semblait, depuis quelques semaines tout désorienté, moins adapté à sa vie habituelle.

Le jour même où nous avons été appelé une scène violente avait éclaté, puis le malade était parti en voiture. Il était rentré chez lui trois heures après présentant des signes manifestes d'ivresse et l'on avait fait appel au médecin parce que son état paraissait s'aggraver peu à peu et que, de plus, on avait découvert dans la voiture deux tubes vides de comprimés de gardénal dosés à 0 gr. 10.

Interrogé énergiquement, le malade finit par dire qu'il avait acheté les tubes chez deux pharmaciens différents, puis qu'il avait ingéré le contenu en une heure et demie, partie dans du cidre mousseux, partie dans du porto, et enfin, il aurait ingéré cinq ou six verres de calvados.

Un examen rapide montre le pouls accéléré, mais bien frappé, la respiration ample et plutôt ralentie. L'haleine du malade confirme ses dires quant à l'ingestion d'alcool. Les pupilles paraissent normales, les réflexes tendineux, vifs et non exagérés. On fait vomir

le malade, on lui fait prendre du café noir et l'état de délire et de stupeur persiste toute la nuit et la journée du lendemain, sans que le malade ait l'énergie de se lever, ni qu'il trouve un moment de repos complet ; il urine abondamment. Vingt heures environ après l'ingestion d'alcool, l'excitation commence à diminuer, puis le malade entre dans un sommeil tranquille qui se prolonge pendant trente-six heures. Pendant toute cette période, on a fait ingérer au malade des boissons sucrées et particulièrement du café.

Le malade se rétablit complètement sans qu'aucun phénomène organique se soit manifesté.

N° 14. — *Rapports de l'alcoolisme chronique et des barbiturates.*

OBSERVATION PERSONNELLE. — Fr... Edmond, 43 ans, voiturier, entre à l'hôpital pour érysipèle. Dès la première nuit d'hospitalisation, apparaissent des signes nerveux, du délire qui nécessite une surveillance spéciale. La deuxième nuit, se déclare un *delirium tremens* caractérisé. Devant l'impossibilité d'isoler ce malade et les difficultés de la surveillance, on injecte lentement dans la veine du somnifène. Le malade s'endort pendant le cours même de l'injection (on avait injecté un peu moins de 2 cm³ de la drogue). On arrête l'injection, le malade dort 15 heures et l'érysipèle guérit rapidement sans que les signes nerveux aient réapparu.

Il est à noter qu'on a injecté au malade un milligramme par jour de sulfate de syrychnine.

N° 15. — *Rapports de l'alcoolisme chronique et des barbiturates.*

OBSERVATION PERSONNELLE. — V... Louis, 50 ans, maçon, entre à l'hôpital pour érysipèle en pleine crise

de *delirium tremens*. L'agitation du malade et les difficultés de la surveillance conduisent à tenter l'injection intra-veineuse de somnifène. On injecte 2 cm³ de la solution médicamenteuse et le malade s'endort immédiatement ; il se réveille le lendemain dans la journée et fait encore dans la nuit un épisode délirant peu important. On se tient prêt à renouveler la thérapeutique de la veille, finalement on peut s'abstenir ; l'érysipèle évolue par ailleurs d'une manière normale et guérit dans un délai normal. On a injecté au malade un milligramme de strychnine par jour pendant trois jours.

CONCLUSIONS

I. — L'action nocive des barbiturates est très différente selon les circonstances. Elle paraît dépendre de l'état du sujet et surtout relever des différentes modalités d'action du médicament.

II. — La forme la plus typique de l'action des barbiturates est réalisée par le barbiturisme aigu. C'est l'intoxication par les dérivés de la malonylurée. Elle peut être produite à volonté.

III. — Les formes chroniques de l'intoxication par les barbiturates paraissent dépendre, d'une part, de l'action du médicament, et, d'autre part, d'une prédisposition psychique individuelle (Toxicomane).

IV. — Le barbiturisme cutané n'a aucune relation spécifique avec la malonylurée. Il rentre dans le cadre des accidents de la chimiothérapie ; c'est une manifestation d'intolérance dans laquelle le barbiturate joue le rôle d'un agent provocateur (réactogène) et le terrain le rôle essentiel. Ces manifestations ne peuvent pas être reproduites à volonté.

V. — L'augmentation du nombre des empoisonnements à l'aide des dérivés barbituriques justifierait une modification de la législation se rapportant à

la vente de ces médicaments. Cette modification pourrait être limitée à l'interdiction de la vente des barbiturates sans ordonnance. La législation pourrait être plus libérale, toutefois, que celle qui réglemente la vente de la morphine ou de la cocaïne.

VI. — La thérapeutique des empoisonnements par les barbiturates est maintenant bien connue.

Elle est essentiellement liée à l'emploi de *la strychnine à fortes doses* sans qu'une règle fixe puisse être établie, puisque très souvent on ignore la quantité de barbiturates ingérée par le malade.

VII. — Inversement, les dérivés barbituriques apparaissent comme un médicament de choix pour le traitement des empoisonnements par la strychnine.

VIII. — Le traitement des érythèmes est le traitement général des intolérances. Dans les cas très exceptionnels où on aurait affaire à une éruption rebelle, on devra avoir recours aux thérapeutiques de désensibilisation, qui malheureusement donne des résultats inconstants.

IX. — L'alcool et les barbiturates paraissent dans certaines circonstances présenter une action antagoniste.

Vu : LE DOYEN :

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

G. ROUSSY.

M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAL. — A propos des algies cancéreuses (*Thèse Montpellier*, 1929).
- ACHARD, MOUZON, SIGISMOND, BLOCH. — Académie de Médecine, 30 juin 1925).
- ALEXANDER. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (*The British Medical Journal*, 5 juillet 1913).
- BARIÉTY. — A propos du traitement adjuvant dans les intoxications par les barbituriques dans un cas d'asphyxie œdémateuse guérie par la saignée et l'ouabaine (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 novembre 1933).
- BERTRAND-FONTAINE (M^{me}) et CLAASS (A.). — Intoxication par une base massive de véronal. Traitement strychnine intensif. Guérison (Discussion : MM. FLANDIN, PAGNIEZ et DUVOIR) (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1933).
- BÉLIARD, LE LEBOURG, BORNET (G.). — Considérations sur deux cas d'intoxication barbiturique (*La Science Médicale Pratique*, 15 mars 1933, p. 226 à 230).
- BROQUIN (A.). — Les accidents cutano-muqueux du barbiturisme et en particulier ceux du véronal, du rutonal et du gardénal ou luminal (*Thèse de Paris*, 1933), LAC, édit. Cette thèse renferme une importante bibliographie.

- BRUÉ (Marcel). — Intoxication par le gardénal traité par les hautes doses de strychnine (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 novembre 1933).
- CAUSSADE. — *Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 7 mars 1930.
- CAUSSADE et TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (barbiturisme) (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 février 1925 et *Bull. et Mémoire de la Soc. Méd. des Hôp.*, N° 8, 5 mars 1921).
- CAUSSADE, TARDIEU (A.) et LACAPÈRE (J.). — Toxidermie au luminal ayant simulé la rougeole (*Soc. Méd. des Hôp.*, 3 juillet 1925).
- CAUSSADE, TARDIEU (A.) et LEJARS. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés du barbiturisme (*Soc. Méd. des Hôp.*, 27 novembre 1925).
- CHAUSSET. — Contribution à l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'allonal (*Thèse Lyon*, 1925).
- CHAVANY. — *Revue de Neurologie*, juin 1929.
- Réflexions sur l'épilepsie et son traitement (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 juin 1931).
- CHAVANY et VANNIER (P.-E.). — *Progrès Médical*, 12 octobre 1929.
- CHITTY. — Empoisonnement par le véronal (*The British Medical Journal*, 5 avril 1913).
- CLARKE. — Empoisonnement par le véronal (*The Lancet*, 23 janvier 1904).
- CLAUDE. — Le somnifène intraveineux chez les psychopathes (*Société Médico-Psychologique*, 29 décembre 1924 et *L'Encéphale*, 1^{er} janvier 1925).

- GORNIL et LEGRIS. — Erythèmes scarlatiniformes chez les épileptiques, consécutifs au traitement par le gardénal (*Soc. de Méd. de Nancy*, juillet 1925 ; *Progrès Médical, Paris*, 1925, N° 70).
- DEREUX. — Erythème du deuxième jour dû au ru-tonal (*Soc. Méd. des Hôp.*, 14 juin 1928).
- DICK. — Empoisonnement par le véronal (*The British Medical Journal*, 18 avril 1914).
- DIVRY. — A propos du traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée (*Encéphale*, 1922, N° 41).
- EDWIN (Sidi). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (*Thèse de Paris*, 1932, JEUNE, édit.).
- ESTIVAL. — Traitement de l'insomnie et de la douleur par l'allonal (*Thèse Lyon*, 1924).
- ESCHBACH (H.). — Intox. par le gardénal, guérison par la strychnine à hautes doses (*B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1933).
- FABRE (E.). — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme (*Thèse de Paris*, 1933, LE FRANÇOIS, édit.).
- FLANDIN (Ch.), JOLY (Fr.) et CARLOTTI. — La signification pronostique de la fièvre et des réactions leucocytaires dans les intoxications barbituriques (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 novembre 1933).
- FRASER. — Empoisonnement par le véronal (*The British Medical Journal*, tome 2, page 72, 1912).
- FOURNIER. — L'allonal dans les états mélancoliques (*Thèse Montpellier*, 1926).
- GERHARTZ. — Empoisonnement par le véronal (*Centr. f. nerv. und. Psych.*, 1904).

- GODARD. — L'insomnie. Contribution à l'étude de la médication hyptonique et analgésique (*Thèse Paris*, 1930).
- GRIKOVITCH (Radomir). — Intoxication par les corps du groupe du véronal (*Thèse d'U.*, Paris, 1924).
- HALD. — Empoisonnement par le véronal (*Centralblatt. nerv. und Psychiatr.*, avril 1904).
- HAGGARD et GREENBERG. — Recherches d'un contre-poison à la strychnine (*Journal of American Medical Association*, 2 avril 1932).
- HARVIER. — Précis de Thérapeutique de CARNOT et RATHERY. Tome III, p. 380.
- HARVIER (P.) et ANTONELLI (J.). — Note sur le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques. Discussion M^{me} BERTRAND-FONTAINE (*B. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1933).
- HAZARD. — Pratique Médico-Chirurgicale, Tome VIII, p. 1030.
- HEIYER et LE GUILLANT. — *Ann. Méd. lég.*, juin 1929, p. 438.
- HOVE. — Empoisonnement par le véronal (*British Méd. Journal*, 15 mars 1913).
- IDE (M.) de Louvain). — Antidotisme, gardénal, strychnine (*Gazette Médicale de France et des Pays de langue française*).
- ISAAC-GEORGES. — Guérison soudaine d'une intoxication barbiturique par une injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 novembre 1933).
- JAUSION (H.). — Les phénomènes de photo-sensibilisation en pathologie humaine (*Soc. path. comp.*, 7 décembre 1926 et 20 janvier 1927).

- JULIEN HUBER. — Les médications adjuvantes dans les thérapeutiques de l'intoxication par les barbituriques. Les injections d'adrénaline à haute dose (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 novembre 1933).
- LAGARCE (Frédéric). — Contribution à la toxicologie des dérivés barbituriques (*Thèse de Paris*, 1930). Cette thèse renferme une importante bibliographie chimique et toxicologique.
- LAING. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (*British Medical Journal*, 8 février 1913).
- LE GUILLANT. — La toxicomanie barbiturique (*Thèse de Paris*, 1930).
- LEROY. — Gardénalisme subaigu (*Journal de neurol. et de psych.*, mai 1926, n° 5).
- LE ROY DES BARRES et BOUVELOT. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (*Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, décembre 1918).
- LEVENT. — Les accidents du barbiturisme (véronalisme) (*Gazette des Hôpitaux*, N° 30, 14 avril 1926).
- LOGRE (B.-J.). — L'intoxication barbiturique (*Bulletin Médical*, 26 août 1933).
- MAILLARD (G.), LÉVY (F.), FIEHRER (A.). — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques, en particulier au cours du traitement de l'épilepsie. Considérations sur l'intoxication barbiturique (*Monde Médical*, 1^{er} février 1933, N° 823).
- MAILLARD (G.) et RENARD (G.). — Un nouveau traitement de l'épilepsie, la phénylméthylmalonylurée (rutonal) (*Presse Médicale*, 11 mars 1925).
- MAILLARD (G.) et THOMAZI. — Douleurs provoquées par certains dérivés barbituriques au cours du

- traitement de l'épilepsie (*Presse Médicale*, n° 46, 10 juin 1931).
- MARCHAND. — Du gardénalisme chez les épileptiques (*Soc. Clin. de Méd. Ment.*, 23 mai 1923 ; *Encéphale*, n° 6, juin 1923).
- MASAY et DRAPIER. — Cas d'empoisonnement par le véronal (*Journal Médical de Bruxelles*, 1904, N° 25).
- MILIAN. — Biotropisme et accidents médicamenteux (Conférence faite le 23 janvier 1927, à l'Hôpital de la Charité, publiée dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris*).
- MILIAN. — Les éruptions médicamenteuses (*Bruxelles Médical*, 1925, n° 52).
- MILIAN. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 17 juillet 1925.
- MILIAN et LENORMAND. — *Soc. de Dermat. et Syphil.*, 10 mars 1927.
- MUNRO. — Empoisonnement par le véronal (*British Medical Journal*, 18 avril 1914).
- PAGET (M.), DAVID (P.), DESODT (Ch.). — Recherches sur l'identification et l'élimination des composés barbituriques (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, Tome L, 1932, N° 50, p. 565).
- PAGNIEZ (Ph.). — *Pratique Médico-Chirurgicale*, 1931, Article Epilepsie.
- PARAF (J.) et BERNARD (J.). — Intoxication strychnine grave, guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 novembre 1933).
- PASTEUR, VALLÉRY-RADOT, ROUQUÈS. — *Journal Méd. français*, mai 1930.
- PASTEUR, VALLÉRY-RADOT et BLAMOUTIER. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 6 novembre 1925.

- PETITEAU. — Contribution à l'étude de l'allonal (*Th. Lyon*, 1924).
- PISSOT. — Toxicité du véronal et des dérivés de l'acide barbiturique (*Thèse de Paris*, 1926).
- POUCHET. — Précis de pharmacologie, 1907.
- POUCHET. — La médication analgésique et hypnotique. Etude chimique, physiologique et pharmacodynamique de l'allonal (*Le Progrès Médical*, 1924, N° 25, p. 383).
- QUERCY et LANCELOT. — Un cas de mort après injection intra-musculaire de somnifène (*Société Médico-Psychologique*, 26 janvier 1925 et *Annales Médico-Psychologiques*, fév. 1925).
- RAVINA et GRIOT. — *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 6 mars 1925.
- RENOUF (A.). — Intoxication aiguë par le véronal (*Thèse de Paris*, 1920).
- RUSSEI et PARKER. — Empoisonnement par le véronal (*British Medical Journal*, 18 avril 1914).
- SOUPER. — Empoisonnement par le véronal (*British Méd. Journal*, 9 mai 1914).
- TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (barbiturisme). (*Thèse de Paris*, 1924). Cette thèse renferme une très importante bibliographie.
- TARDIEU et BLONDEL. — Les exanthèmes au cours de l'intoxication par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (*Revue de Méd.*, 1925, n° 4).
- TARDIEU et CARTEAUD. — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme (*Journal Méd. français*, 1928, n° 11).
- TELLIER et BEYSSAC. — De l'emploi de l'allonal en pratique odonto-stomatologique (*La Province Dentaire*, 1904, N° 2).

- TRÉMOLIÈRES et TARDIEU. — Rôle du foie dans le barbiturisme (*Bull. Méd.*, 1927, N° 40).
- TZANCK. — Immunité, Intolérance, Biophylaxie (MASSON et C^e, Paris, 1932).
- TZANCK (A.). — Intoxication et intolérance (*Bulletin et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 janvier 1930).
- TZANCK (A.), EDWIN (Sidi), BOURSAT (C.-E.). — Roscéles infectieuses et médicamenteuses (*Gazette Médicale de France et des pays de langue française*, 1^{er} avril 1933).
- VANIER. — Les érythèmes barbituriques (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 25 juillet 1930).
- ZUNZ. — Éléments de pharmacodynamie spéciale. Cet ouvrage renferme une très importante bibliographie.
-

